

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET FONCTION MUSCULAIRE CHEZ DES ENFANTS ET
DES ADOLESCENTS AVEC L'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE DE TYPE 1

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN KINANTHROPOLOGIE

PAR
ANNIE POULIOT LAFORTE

JUIN 2014

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

AVANT-PROPOS

Le présent projet de recherche s'inscrit dans les travaux de recherche de monsieur Martin Lemay PhD., et de monsieur Frank Rauch MD. Ces travaux de recherche comportent une série de projets visant à évaluer et comprendre la fonction musculaire des enfants avec l'ostéogenèse imparfaite de type I. Un premier projet, auquel j'ai eu la chance de collaborer, portant sur l'évaluation de la fonction musculaire chez des enfants et adolescents avec l'ostéogenèse imparfaite de type I a été réalisé au courant de l'année 2012 et 2013 (Veilleux et al. 2013). Les résultats de l'étude démontrent la présence d'une faiblesse musculaire et ont permis d'établir les bases théoriques du présent projet de maîtrise.

Ce projet de maîtrise vise à mieux comprendre la faiblesse musculaire des patients avec l'ostéogenèse imparfaite de type I par l'étude de la relation entre la fonction musculaire et l'activité physique. La recherche a été réalisée en partenariat avec le Centre de réadaptation Marie Enfant et l'Hôpital Shriners pour enfants de Montréal et elle a été financée par la Fondation GO.

Finalement, je désire remercier les membres de mon comité d'évaluation soit Antony Karelis, PhD., professeur au département de kinanthropologie à l'UQAM ainsi que Marie-Ève Mathieu, PhD., chercheure au centre de recherche du CHU Ste-Justine et professeure-adjointe au département de kinésiologie de l'Université de Montréal. De plus, j'aimerais remercier mes directeurs de recherche soit Martin Lemay PhD., et Frank Rauch MD., pour leurs judicieux conseils tout au long du projet de recherche. J'aimerais également remercier Louis-Nicolas Veilleux PhD., pour son implication et son aide dans la réalisation du projet.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	iv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	v
RÉSUMÉ	vi
CHAPITRE I	
INTRODUCTION	1
1.1 Énoncé des problèmes	2
1.2 Hypothèses.....	2
CHAPITRE II	
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
2.1 Éléments de connaissance.....	3
2.1.1 Ostéogenèse Imparfaite	3
2.1.2 Historique	3
2.1.3 Classification	4
2.1.4 Diagnostic.....	6
2.1.5 Atteintes motrices et limitations fonctionnelles	6
2.1.6 Les traitements	8
2.1.7 Évaluation de l'activité physique	10
2.1.8 Évaluation de la fonction musculaire	12
2.2 Objectif.....	13
CHAPITRE III	
MÉTHODOLOGIE.....	14
3.1 Participants	14
3.2 Recrutement.....	15
3.3 Éthique.....	15
3.4 Procédure	16
3.5 Instruments de mesures et variables dépendantes.....	17
3.5.1 Mécanographie	17

3.5.2 Accéléromètre	17
3.5.3 Questionnaire sur l'activité physique	18
3.6 Quantification et analyses.....	18
CHAPITRE IV	
ARTICLE.....	19
CHAPITRE V	
DISCUSSION.....	39
5.7 Discussion.....	39
5.8 Recommendations et perspectives futures	41
5.9 Limites	42
CONCLUSION.....	44
5.10 Conclusion.....	44
APPENDICE A.....	45
APPENDICE B.....	47
APPENDICE C.....	72
APPENDICE D.....	79
APPENDICE E.....	84
APPENDICE F.....	88
APPENDICE G.....	91
APPENDICE H.....	93
RÉFÉRENCES	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Résumé des avantages et des désavantages de mesures objectives lors de la mesure de l'activité physique chez les enfants	11

LISTE DES ABRÉVIATIONS

OI	Ostéogenèse imparfaite
AP	Activité physique
VO ₂ max	Volume maximal de consommation d'oxygène
FC	Fréquence cardiaque
SM2J	Sautillement multiple à deux jambes
SM1J	Sautillement multiple à une jambe
SS2J	Saut simple à deux jambes
LO	Lever sur les orteils
LC	Lever d'une chaise
MET	Metabolic Equivalent of Task

RÉSUMÉ

Introduction : Les enfants et les adolescents avec l'ostéogenèse imparfaite (OI) de type I peuvent avoir des limitations fonctionnelles dans la vie quotidienne. La présence d'une faiblesse musculaire chez les enfants et les adolescents avec l'OI de type I reste toutefois incertaine. La fonction musculaire est étroitement liée à l'utilisation quotidienne des muscles. Or, il est possible que la faiblesse musculaire soit reliée à un mode de vie sédentaire. **Objectif :** Décrire la fonction musculaire d'enfants et d'adolescents avec l'OI de type I et déterminer le lien entre l'activité physique (AP) et la fonction musculaire. **Méthode :** Seize participants avec l'OI de type I (âge : 12.75 ± 4.62 ans) et 16 participants en santé (12.75 ± 4.59 ans) pairé selon l'âge et le sexe ont pris part à l'étude. La force et la puissance musculaire des membres inférieurs ont été mesurées par mécanographie. Un accéléromètre a été porté par les participants pendant 7 jours pour mesurer le volume d'AP et un questionnaire a été rempli pour estimer la dépense énergétique quotidienne. **Résultats :** Les participants avec l'OI de type I ont généré 19 %, 18 % et 20 % moins de force que les participants témoins pour le sautillement multiple à deux jambes, le sautillement multiple à une jambe du côté droit et du côté gauche respectivement ($p < 0.001$). De plus, les enfants avec l'OI de type I ont généré 9 %, 17 % et 22 % moins de puissance que les enfants témoins pour le saut simple à deux jambes, le lever sur les orteils et le lever d'une chaise respectivement ($p < 0.05$). Cependant, les mesures de l'AP sont similaires entre les groupes ($p > 0.05$). Un modèle de régression linéaire démontre que l'AP explique en partie la variance de la puissance musculaire, mais pas de la force musculaire. **Conclusion :** Les enfants et les adolescents avec l'OI de type I ont une fonction musculaire réduite comparativement aux enfants en santé. D'autre part, la fonction musculaire réduite des enfants avec l'OI de type I ne semble pas être expliquée, du moins totalement, par un manque d'AP.

MOTS CLÉS : Ostéogenèse imparfaite; Activité physique; Fonction musculaire; Enfant; Accéléromètre

CHAPITRE I

INTRODUCTION

L'Ostéogénèse imparfaite (OI) est une maladie osseuse héréditaire causée par un déficit de collagène de type I, touchant 1 naissance sur 10 000 (Byers and Steiner 1992). Cette maladie est caractérisée par une faible masse osseuse qui mène à des fractures fréquentes, des anomalies dentaires, une petite taille et la présence de scoliose (Rauch and Glorieux 2004). Selon la classification traditionnelle clinique, l'OI de type I est la forme la moins sévère et la plus fréquente, affectant 50 % des patients (Rauch and Glorieux 2004). Les patients n'ont généralement pas d'assistance technique à la marche et n'ont pas de déformation osseuse comme dans les types plus sévères (Sillence, Senn et al. 1979). Les enfants atteints d'OI de type I peuvent toutefois avoir une laxité ligamentaire, une marche déficiente et des limitations dans la vie quotidienne (Engelbert, Gulmans et al. 2001, Takken, Terlingen et al. 2004, Graf, Hassani et al. 2009, Caudill, Flanagan et al. 2010). Peu d'études ont évalué la fonction musculaire chez des enfants avec l'OI de type I. La fonction musculaire dépend grandement de l'utilisation quotidienne des muscles. Or, l'expérience clinique suggère que de nombreux enfants atteints d'OI de type I ne participent pas aux cours d'éducation physique par crainte des conséquences en cas de fracture. Un manque d'activité physique (AP) chez des enfants atteints d'OI de type I pourrait donc contribuer à une fonction musculaire réduite. Alternativement, une fonction musculaire réduite pourrait contribuer à une diminution de l'AP pratiquée quotidiennement.

1.1 Énoncé des problèmes

L'objectif principal est de décrire la fonction musculaire (force et puissance), de décrire le niveau d'activité physique (volume) chez des enfants et des adolescents avec l'OI de type I et de déterminer le lien entre l'activité physique et la fonction musculaire.

1.2 Hypothèses

Nous émettons l'hypothèse que la force musculaire ainsi que la puissance musculaire des enfants avec l'OI de type I sont inférieurs à la force et la puissance des enfants sains. De plus, nous supposons que le niveau d'activité physique des enfants avec l'OI de type I est inférieur au niveau d'activité physique des enfants sains. Finalement, nous supposons que le niveau d'activité physique est étroitement lié à la fonction musculaire chez des enfants et des adolescents avec l'OI de type I.

CHAPITRE II

REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Éléments de connaissance

2.1.1 Ostéogenèse Imparfaite

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une maladie héréditaire caractérisée par un déficit de la qualité et de la quantité de la structure des os menant à un risque de fractures élevé (Rauch and Glorieux 2004). Il est important de mentionner qu'environ 85 % des cas d'OI sont causés par une mutation dans le gène de collagène de type I. Dans les prochaines sections, l'historique de la maladie, la classification, les limitations fonctionnelles ainsi que les traitements disponibles seront abordés. Une section sur l'évaluation de l'AP et l'évaluation de la fonction musculaire complètera ce chapitre.

2.1.2 Historique

La première description de l'OI date de 1788 et a été faite par le chirurgien suédois Olaus Jacob Ekman (1788). Ekman décrit dans un document intitulé « l'ostéomalacie congénitale » une maladie héréditaire sur trois générations caractérisée par une fragilité osseuse (van Dijk, Cobben et al. 2011). Depuis, plusieurs noms ont été donnés à cette maladie. Willem Vrolik (1801-1863), un professeur allemand, introduit le terme ostéogenèse imparfaite vers la fin du 19^e siècle (van Dijk, Cobben et al. 2011). Au début du 20^e siècle, deux types distincts sont définis pour mieux représenter l'hétérogénéité de l'OI. Cette première classification est

réalisée par Looser (1906). Le premier type est décrit sous la forme d'une maladie congénitale tandis que le deuxième type est décrit sous la forme d'une maladie tardive. Les deux types correspondent à la forme sévère et légère de la maladie. Au fil des ans, l'observation des patients avec l'OI a révélé une grande variabilité clinique de la maladie. Une classification de l'OI incluant davantage de types était donc nécessaire. En 1979, Sillence propose un système de classification à quatre types (I à IV) basé sur la sévérité de la maladie et sa progression (Sillence, Senn et al. 1979). Bien que cette classification ne reflète pas totalement l'hétérogénéité du syndrome, elle demeure utile pour guider les décisions thérapeutiques. La classification de Sillence est encore utilisée de nos jours. Cependant, trois nouveaux types cliniques d'OI y ont récemment été ajoutés (Rauch and Glorieux 2004). Il est à noter que la classification de la maladie ne suit pas l'ordre de sévérité de l'OI (type I < types IV, V, VI, VII < type III < type II) (Rauch and Glorieux 2004).

Dans la prochaine section, les sept différents types d'OI seront définis et décrits brièvement (voir Annexe A), avec une emphase particulière sur l'OI de type I puisque le groupe expérimental du présent projet sera formé d'enfants avec l'OI de type I.

2.1.3 Classification

2.1.3.1 Ostéogenèse imparfaite de type I

L'OI de type I est la forme la plus légère de la maladie. La transmission héréditaire se fait selon un mode autosomique dominant (Rauch, Lalic et al. 2010), c'est-à-dire que le gène affecté n'est pas présent sur un chromosome sexuel et qu'il suffit d'un gène affecté pour que la maladie se développe. Ce type est causé par une mutation dans la structure du gène de collagène de type I (Rauch and Glorieux 2004). Un gène de collagène est composé de deux gènes COL1A1 et d'un gène COL1A2. Dans ce type d'OI, il s'agit d'une mutation dans le gène COL1A1. Il en résulte un arrêt de la production des gènes de collagène affectés, la synthèse du collagène est alors diminuée. Les fractures sont peu communes à la naissance. Les premières fractures surviennent habituellement entre six mois et deux ans (Chiasson, Munns et al. 2004). Cette période correspond au début de la marche et des premières chutes chez l'enfant. Des fractures par compression de la colonne vertébrale surviennent parfois

chez des enfants prépubères ce qui peut mener à la scoliose (Rauch and Glorieux 2004). Le risque de fractures diminue après la puberté (Byers and Steiner 1992). Les manifestations extrasquelettiques sont les sclérotiques bleutées et une dentinogenèse imparfaite dans certains cas (van Dijk, Cobben et al. 2011). La sclérotique est la membrane qui forme le blanc de l'œil. La coloration des sclérotiques chez les individus avec l'OI varie de bleu à gris. La dentinogenèse imparfaite est une fragilité dentaire caractérisée par des fractures fréquentes des dents.

2.1.3.2 Les autres types d'OI

L'OI de type II, III et IV sont généralement causées par une substitution de la glycine par un autre acide aminé dans l'un des deux gènes composant le collagène de type I (COL1A1 et COL1A2) (Rauch and Glorieux 2004). L'OI de type II est la forme la plus sévère. La plupart des nourrissons sont mort-nés ou décèdent quelques heures après la naissance due à de nombreuses fractures des côtes (Rauch and Glorieux 2004). L'OI de type III est caractérisé par des déformations sévères des os (Sillence, Senn et al. 1979). Les individus ont une petite stature et les déformations des membres sont fréquentes (Rauch and Glorieux 2004). Les individus avec l'OI de type IV présentent une anomalie modérée du squelette et généralement une petite stature (Sillence, Senn et al. 1979).

Les types V, VI et VII sont caractérisés par une fragilité osseuse modérée à sévère et la sévérité des déformations osseuses est variable (Rauch and Glorieux 2004). De plus, ces types d'OI ne sont pas causés par une mutation du gène composant le collagène de type I. Dans le cas de l'OI de type V, le gène responsable est le gène IFITM5 (Cho, Lee et al. 2012). Le symptôme le plus remarquable est la formation d'un cal hyperplasique après une fracture (Rauch and Glorieux 2004). Il s'agit d'une augmentation des cellules osseuses autour de l'os au site de fracture. L'OI de type VI est caractérisée par l'augmentation du tissu osseux non minéralisé observé lors de biopsies de la crête iliaque (Glorieux, Ward et al. 2002). Le gène responsable de l'OI de type VI est le gène SERPINF1 (Becker, Semler et al. 2011). L'OI de type VII est une maladie récessive, c'est-à-dire que les deux parents doivent transmettre la mutation à leur enfant pour que la maladie s'exprime. Dans la majorité des cas observés, les enfants atteints se retrouvaient au sein de la communauté des Premières Nations du Québec

(Ward, Rauch et al. 2002). Le gène responsable de ce type d'OI est le gène CRTAP (Morello, Bertin et al. 2006).

2.1.4 Diagnostic

Le diagnostic clinique est principalement basé sur les signes et symptômes énumérés précédemment (Rauch and Glorieux 2004). Le diagnostic de l'ostéogenèse imparfaite est simple lorsque l'individu a un historique familial positif et lorsqu'il présente plusieurs signes extrasquelettiques. Par contre, le diagnostic est plus complexe lorsqu'il n'y a aucun membre de la famille atteint et que la fragilité osseuse n'est pas associée à des signes extrasquelettiques. Dans ces cas, une analyse des gènes de collagène de type I est souhaitable (Wenstrup, Willing et al. 1990). L'analyse examine la quantité et la structure des molécules composant le collagène de type I. L'analyse est réalisée à partir des fibroblastes présents dans la peau du patient (Wenstrup, Willing et al. 1990). Ce type d'analyse dépiste environ 90 % des mutations du gène de collagène de type I (Marlowe, Pepin et al. 2002). Un résultat positif de l'analyse mène au diagnostic de l'OI tandis qu'un résultat négatif mène à plusieurs conclusions. Premièrement, il se peut qu'une mutation soit présente, mais qu'elle n'ait pas été détectée. Deuxièmement, il se peut que la maladie ne soit pas associée à une mutation du gène de collagène de type I, par exemple l'OI de type V. Bref, un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de l'OI. Dans la prochaine section, les atteintes motrices et les différentes limitations fonctionnelles des enfants avec l'OI de type I seront abordées.

2.1.5 Atteintes motrices et limitations fonctionnelles

Il est nécessaire de catégoriser les individus avec l'OI en sous-groupe puisque les habiletés fonctionnelles diffèrent grandement selon l'âge et le type d'OI (Engelbert, van der Graaf et al. 1997). Dans les prochains paragraphes, seules les atteintes motrices et les limitations fonctionnelles de l'OI de type I seront décrites. Les enfants et les adolescents avec l'OI de type I sont les plus fonctionnels de tous les types d'OI (Rauch and Glorieux 2004), mais présentent tout de même certaines limitations en comparaison à des enfants du même âge et en santé (Caudill, Flanagan et al. 2010). Ces limitations peuvent avoir un impact sur la

pratique d'activités physiques (Engelbert, Gulmans et al. 2001) et sur les activités de la vie quotidienne telles que monter et descendre les escaliers. Bien que les études sur le sujet demeurent peu nombreuses, diverses atteintes motrices et limitations fonctionnelles chez les enfants avec l'OI de type I ont tout de même été identifiées.

Selon l'étiologie de l'OI de type I, un déficit ligamentaire peut être présent puisque le collagène est le composant principal des os et des ligaments (Viguet-Carrin, Garnerio et al. 2006). Ce déficit ligamentaire est une laxité de cette structure pouvant amener une hypermobilité des articulations (Engelbert, van der Graaf et al. 1997, Engelbert, Beemer et al. 1999).

D'autre part, il est rapporté que les enfants avec l'OI de type I peuvent présenter une faiblesse musculaire. Il existe une certaine contradiction dans la littérature à ce sujet bien qu'il y ait peu d'études sur la fonction musculaire des enfants avec l'OI de type I. Une étude réalisée à l'aide d'un dynamomètre portable rapporte une faiblesse musculaire dans différents groupes musculaires tels que les abducteurs de la hanche, les fléchisseurs de la hanche et les muscles responsables de la dorsiflexion de la cheville (Takken, Terlingen et al. 2004). Nous avons récemment démontré que les enfants et les adolescents avec l'OI de type I présentent une faiblesse musculaire des membres inférieurs lors de tests de force dynamique comparativement à des enfants du même âge et en santé (Veilleux, Lemay et al. 2013) (voir Annexe B pour la version complète de l'article). Inversement, une autre étude rapporte aucune différence significative de la force des muscles responsable de la flexion plantaire entre un groupe d'enfant avec l'OI de type I et un groupe contrôle pairé selon l'âge et le genre (Caudill, Flanagan et al. 2010). Il est aussi rapporté que le risque de fractures et la peur des fractures peut nuire à la fonction musculaire et leur autonomie (Chiasson, Munns et al. 2004). En effet, une fracture amène une période d'immobilisation du membre pouvant mener à une faiblesse musculaire et une réduction de la mobilité globale (Caudill, Flanagan et al. 2010).

Par ailleurs, Takken et al. (2004) ont observé une fonction cardiaque et pulmonaire dans la norme. D'autre part, le volume maximal de consommation d'oxygène (VO_{2max}) absolu et relatif des enfants avec l'OI de type I était significativement plus bas que celui des participants du groupe témoin. Il est aussi à noter que les enfants avec l'OI de type I se

fatiguent facilement. Il est suggéré que la faiblesse musculaire et la réduction du $VO_2\text{max}$ en seraient la cause (Takken, Terlingen et al. 2004).

Graf et al. (2009) rapportent une déviation du patron de marche d'enfants avec l'OI de type I. L'étude démontre qu'il y a une différence significative entre les paramètres spatiotemporels, cinématiques et cinétiques de la marche chez des enfants avec l'OI de type I et des enfants en santé, jumelés selon l'âge et le sexe. La phase de support est plus longue chez les enfants avec l'OI de type I que chez les enfants du groupe témoin. De plus, les enfants avec l'OI de type I ont une diminution générale de l'amplitude de mouvement à la cheville, ils génèrent moins de puissance à la cheville et ils la génèrent plus tard dans le cycle de marche que les enfants du groupe témoin. Les auteurs suggèrent que ces différences seraient dues à la combinaison d'une faiblesse musculaire et d'une laxité ligamentaire importante (Graf, Hassani et al. 2009). Par ailleurs, on observe une corrélation entre l'amplitude articulaire ou la faiblesse musculaire et la mobilité des enfants avec l'OI (Engelbert, Gulmans et al. 2001). Une amplitude articulaire importante ou un niveau de force élevé est associé à une meilleure mobilité. L'augmentation de la durée de la phase de double support présente chez les enfants avec l'OI de type I les aiderait à diminuer les déséquilibres et augmenterait la stabilité du patron de marche (Graf, Hassani et al. 2009).

Au fil des ans, différents traitements ont été développés afin de traiter les symptômes et signes cliniques de la maladie de même que les différentes atteintes motrices et limitations fonctionnelles présentes chez les enfants avec l'OI de type I. Dans la section suivante, les traitements disponibles seront décrits.

2.1.6 Les traitements

En raison de la grande complexité génétique de la maladie, il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif. Les traitements pharmacologiques, orthopédiques et thérapeutiques visent à réduire le taux de fractures et améliorer la qualité de vie des individus avec l'OI (Chiasson, Munns et al. 2004).

Depuis les années 1990, les bisphosphonates sont utilisés comme traitement chez les enfants avec l'OI. Glorieux et al, (1998) ont démontré que le traitement par bisphosphonate chez des

enfants avec l'OI sévère permet une augmentation de la densité osseuse, de la taille des vertèbres et une réduction du taux de fracture. De plus, les participants mentionnent une augmentation de la mobilité, une disparition des douleurs chroniques et de la fatigue (Glorieux, Bishop et al. 1998, Aström and Söderhäll 2002, Castillo, Samson-Fang et al. 2009). Les bisphosphonates agissent sur la résorption de cellules osseuses en ayant pour effet d'inhiber la fonction des ostéoclastes (Rauch and Glorieux 2004). Les ostéoblastes continuent alors leur fonction en ajoutant de nouvelles cellules osseuses sans que les ostéoclastes résorbent les cellules osseuses. Ainsi, il en résulte une augmentation de la densité osseuse.

Dans les formes sévères d'OI, une intervention chirurgicale est pratiquée lorsqu'il y a un taux de fracture élevé et qu'il y a une présence de déformation osseuse (Chiasson, Munns et al. 2004). L'intervention chirurgicale consiste à insérer des tiges dans le canal médullaire des os longs. L'insertion de tiges intramédullaire a pour objectif de prévenir ou d'aligner des déformations osseuses (van Dijk, Cobben et al. 2011). Les scolioses ainsi que les déformations et les fractures du fémur, du tibia et du radius peuvent ainsi être traitées.

Les différentes caractéristiques de l'OI mentionnées précédemment peuvent avoir un impact sur l'acquisition d'habiletés motrices. Les principaux objectifs des thérapies chez les enfants avec l'OI sont de promouvoir le développement de la motricité globale, de faciliter et de sécuriser les mouvements réalisés et de maximiser l'indépendance et la qualité de vie (Zeitlin, Fassier et al. 2003). Les thérapies sont offertes par une équipe interdisciplinaire composée notamment de physiothérapeutes, ergothérapeutes et médecins.

Van Brussel et al. (2008) ont étudié les effets d'un programme d'entraînement sur la force musculaire, la fatigue subjective et la capacité à l'effort chez des enfants avec l'OI de type I. Le programme d'entraînement était composé d'exercices cardiovasculaires et musculaires. Ils ont noté une amélioration significative de la force musculaire (+12 %) et des capacités aérobies (+17 %) après trois mois d'entraînement (Van Brussel, Takken et al. 2008). Cette différence peut être expliquée par un $VO_2\text{max}$ initial et une force musculaire réduits ce qui suggère un niveau d'AP faible. Malgré cette étude, le niveau d'AP quotidien chez cette population reste inconnu.

À la lumière de cette revue de la littérature, les objectifs de cette recherche sont de décrire la fonction musculaire et le niveau d'AP chez des enfants et des adolescents avec l'OI de type I.

Dans la prochaine section, les différents outils permettant l'évaluation de l'AP et de la force musculaire seront présentés.

2.1.7 Évaluation de l'activité physique

L'AP est reliée à plusieurs bénéfices chez les enfants. On compte parmi ceux-ci la diminution de la masse adipeuse, la prévention des maladies cardiovasculaires, une influence positive sur la concentration et la mémoire, une amélioration de la force et de l'endurance musculaires ainsi qu'un effet bénéfique sur la santé osseuse (Strong, Malina et al. 2005). Les mesures d'AP doivent inclure l'intensité, la fréquence et la durée des activités pratiquées par les enfants pour mieux cibler les impacts de l'AP. L'AP pratiquée par les enfants est habituellement de courte durée et fait de manière intermittente (Baquet, Stratton et al. 2007). La majorité des périodes d'AP durent entre trois et vingt-deux secondes et 96 % des périodes d'AP sont plus petites que dix secondes (Berman, Bailey et al. 1998). Il est ainsi crucial d'avoir un outil de mesure pouvant reconnaître ces courtes périodes d'activités lorsqu'on veut mesurer l'AP quotidienne chez les enfants.

Il existe plusieurs méthodes subjectives et objectives pour mesurer l'AP chez les enfants. Les questionnaires, les entretiens et les observations directes sont considérés comme étant des méthodes subjectives tandis que le podomètre, la fréquence cardiaque et l'accéléromètre sont des méthodes objectives (Rowlands 2007). Une méthode subjective peut être influencée par l'opinion et la perception du participant ou du chercheur alors qu'une méthode objective se base sur des paramètres physiologiques et biomécaniques (Corder, Ekelund et al. 2008). Bien entendu, les méthodes objectives sont moins sujettes à l'erreur mais comprennent certaines limites (voir Tableau 2.1). Il est important que l'outil de mesure choisi reflète la nature sporadique des AP pratiquées par les enfants.

Tableau 2.1 Résumé des avantages et des désavantages de mesures objectives lors de la mesure de l'activité physique chez les enfants.

Outil de mesure	Avantages	Désavantages
Podomètre	Méthode peu coûteuse. Peut être utilisée dans les études où le nombre de sujets est élevé.	Aucune donnée sur la fréquence, l'intensité, la durée de l'AP et la longueur des pas.
Fréquence cardiaque (FC)	Relation presque linéaire entre les AP modérées à vigoureuses et la dépense énergétique.	L'influence des conditions environnementales (ex. stress) sur la FC. Le temps de réponse de la FC lors d'une AP.
Accéléromètre	Mesure directe du mouvement. L'intensité, la fréquence et la durée de l'AP sont représentées. Petit appareil léger et peu dérangement.	L'uniformité des mesures et l'interprétation de celle-ci ne sont pas établies.

(Rowlands and Eston 2007, Corder, Ekelund et al. 2008)

L'accéléromètre est un outil de plus en plus utilisé pour mesurer l'AP chez les enfants (Rowlands 2007) et il a été validé auprès d'enfants ayant des limitations physiques (Bjornson, Belza et al. 2008, Buffart, Roebroek et al. 2008, Capio, Sit et al. 2010). Un accéléromètre quantifie l'accélération d'une, de deux ou des trois dimensions du mouvement de la partie du corps où il est attaché (Corder, Ekelund et al. 2008). L'accélération est un

changement dans la vitesse en rapport avec le temps (m/sec^2). Les accélérations perçues sont enregistrées selon un intervalle de temps donné variant généralement entre une et soixante secondes. Les données des accéléromètres sont quantifiées en « counts ». Un « count » détermine l'amplitude et la fréquence des accélérations détectées (Paul, Kramer et al. 2007). Il est important de noter que la valeur d'un « count » diffère d'une compagnie à l'autre (Paul, Kramer et al. 2007).

2.1.8 Évaluation de la fonction musculaire

Les outils les plus utilisés pour évaluer la fonction musculaire dans un contexte clinique présentent quelques limites. Tout d'abord, le test musculaire manuel se base sur la perception de la résistance musculaire du patient par l'examineur. Ce dernier est appelé à noter la résistance perçue des muscles sollicités sur une échelle de cinq points (Cuthbert and Goodheart 2007). Puis, l'évaluation de la force par dynamométrie mesure la force maximale isométrique d'un muscle ou d'un groupe musculaire. Bien que cette méthode représente moins de limites que le test musculaire manuel, certaines limites présentes concernent le protocole d'utilisation (Jones and Stratton 2000). Ces tests utilisés sont quelques fois subjectifs (ex. test musculaire manuel) ou non représentatifs des mouvements de la vie quotidienne (ex. dynamométrie et isocinétique). Les mouvements de la vie quotidienne sont réalisés de manière dynamique par des contractions musculaires concentriques, excentriques et isométriques. C'est pour cette raison, en outre, que les tests de force isométriques ne corrèlent pas bien avec la performance dynamique (Murphy and Wilson 1996). Les analyses cinétiques et dynamiques du mouvement humain donnent des informations plus détaillées et plus précises que les méthodes cliniques fréquemment utilisées. La mécanographie est une méthode récente qui permet d'évaluer les aspects dynamiques de la fonction musculaire (Fricke, Weidler et al. 2006). Veilleux et Rauch, (2010) ont développé une batterie de cinq tests représentant un large spectre de la fonction musculaire (Veilleux and Rauch 2010). Il s'agit d'un saut multiple à deux jambes (SM2J), d'un saut multiple à une jambe (SM1J), d'un saut simple à deux jambes (SS2J), se lever sur les orteils (LO) et se lever d'une chaise (LC). Ces cinq tests sont des mouvements que les enfants sont susceptibles de

faire quotidiennement, ils sont valides (Fricke, Weidler et al. 2006) et reproductibles (Veilleux and Rauch 2010) auprès de cette population.

2.2 Objectif

Il est démontré dans la littérature que les enfants avec l'OI de type I ont des limitations fonctionnelles (Caudill, Flanagan et al. 2010) et possiblement une faiblesse musculaire (Takken, Terlingen et al. 2004). Il est bien établi qu'une pratique régulière d'AP amène des bénéfices sur la fonction motrice (Strong, Malina et al. 2005). Malheureusement, il y a très peu d'information sur la fonction musculaire et l'AP des enfants avec l'OI de type I.

L'objectif principal est de décrire la fonction musculaire (force et puissance), de décrire le volume d'AP chez des enfants et des adolescents avec l'OI de type I et déterminer le lien entre l'activité physique et la fonction musculaire.

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE

3.1 Participants

Un groupe d'enfants avec l'OI de type I (n=16) âgé de 6 à 21 ans et un groupe témoin (n=16) jumelé selon l'âge et le sexe ont participé à l'étude.

Les critères d'inclusion du groupe expérimental étaient les suivants :

- Diagnostic d'OI de type I; Les enfants avec l'OI de type I sont, selon la classification de Sillence (Sillence et al, 1979), les plus fonctionnels. Ils sont donc les plus propices à faire des AP de manière régulière.

Le critère d'inclusion du groupe expérimental et témoin était le suivant :

- Être âgés de 6 à 21 ans; L'âge minimal des participants a été déterminé selon le fait que les enfants de moins de 6 ans pourraient avoir des difficultés à réaliser certains tests planifiés pour l'étude. La limite d'âge de 21 ans s'est basée sur l'âge maximum de la clientèle de l'hôpital Shriners pour enfants de Montréal. Selon ces choix, la tranche d'âge des participants représentait une variabilité importante, mais elle a permis d'avoir une meilleure représentativité de l'AP des enfants et des adolescents. Il est à noter que le recrutement a été facilité en ayant une tranche d'âge de cette ampleur étant donné la rareté de la pathologie.

Les critères d'exclusion du groupe expérimental et témoin étaient les suivants :

- Une fracture ou une chirurgie aux membres inférieurs récente (< 12 mois)
- Sans limitations motrices (problèmes cardiaques ou orthopédiques) pouvant influencer la pratique d'AP.

3.2 Recrutement

Le recrutement des participants du groupe expérimental s'est effectué à l'hôpital Shriners pour enfant de Montréal. Nous sommes associés à l'hôpital Shriners pour enfants de Montréal qui regroupe la plus grande population de patients avec l'OI en Amérique du Nord. De nombreuses avancées médicales et chirurgicales ont été effectuées à cette institution notamment par le Dr Frank Rauch, co-superviseur du présent mémoire, c'est pour ces raisons qu'autant de patients avec l'OI y sont suivis. Les patients potentiels étaient rencontrés le matin de leur rendez-vous annuel à l'hôpital Shriners. Le contenu du projet était discuté avec le patient et ses parents si le patient avait moins de 18 ans. Par la suite, si le patient et les parents souhaitaient prendre part à l'étude, un exemplaire du formulaire de consentement et du formulaire d'information leur était remis. Après réflexion, les participants intéressés signaient le formulaire de consentement et les tests étaient réalisés durant cette même journée.

Les participants du groupe témoin étaient recrutés à l'aide d'annonces affichées à l'hôpital Shriners pour enfants de Montréal. Les enfants et les adolescents du groupe témoin étaient des enfants des employés de l'hôpital et des enfants de la population générale. Les participants du groupe témoin devaient compléter les mêmes tests que les participants du groupe expérimental.

3.3 Éthique

Le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de médecine de l'Université McGill (numéro de confirmation : A00N12511B) et par le comité d'éthique de la recherche pour étudiant de l'UQAM. Tous les participants devaient prendre connaissance et signer le formulaire de consentement avant de débiter les différents tests (voir Annexe C).

L'étude comportait cinq tests de sauts. Les sauts comportaient un risque théorique de fracture. Les patients avec l'OI de type I ont une fragilité osseuse, le risque de fracture est donc plus important que pour le groupe témoin. Malgré tout, les patients avec l'OI de type I ont comme conseil de leur médecin de pratiquer des activités physiques tout en évitant les sports de contact. Le risque de fracture lors d'un bref test de saut était considéré comme minime.

Les participants n'ont retiré aucun bénéfice direct en participant au projet de recherche. Par contre, nous espérons que les résultats de cette étude aideront à prodiguer de meilleurs traitements aux enfants avec l'OI. Aucune compensation financière ne leur était remise. Les participants et leurs parents n'avaient

pas à déboursier de frais supplémentaire pour leur déplacement puisque les tests étaient réalisés lors de leur visite annuelle à l'hôpital Shriners. Les participants et leurs parents pouvaient se retirer du projet de recherche à tout moment.

3.4 Procédure

En prévision de la visite annuelle du participant potentiel, le local et le matériel étaient préparés d'avance. Le formulaire de consentement était imprimé, la plateforme de force installée et calibrée et l'accéléromètre rechargé. Le questionnaire Bouchard était imprimé en sept copies et mis dans l'enveloppe affranchie qui était utilisée pour poster l'accéléromètre à la fin des sept jours de prise de données.

Lors de la visite annuelle du patient, l'enfant et les parents de celui-ci étaient rencontrés pour discuter du projet de recherche. Une fois les questions répondues, le formulaire de consentement était signé par le participant et par ses parents s'il était mineur. L'horaire de la journée du participant était demandé pour prévoir une heure de rencontre entre les rendez-vous. La durée des tests complétés à l'hôpital Shriners pour enfant de Montréal était de 30 minutes.

Préalablement aux tests, la taille du participant était mesurée à l'aide d'une toise (Holtain, Crymych, UK) et la masse du participant était prise par la plateforme de force Leonardo (Leonardo Mechanography GRFP, Novotec Medical Inc., Pforzheim, Germany). Une fois arrivé dans la salle, l'intervenant expliquait le déroulement des différents tests avec une brève description de l'utilité de ceux-ci et de l'objectif de la recherche pour que le participant puisse se familiariser avec l'environnement.

La prise de donnée débutait avec les cinq types de sauts; sautilllements multiples à deux jambes (SM2J), sautilllements multiples à une jambe (SM1J), saut simple à deux jambes (SS2J), se lever sur les orteils (LO) et se lever d'une chaise (LC) (voir Annexe D pour une description détaillée des sauts). Une explication claire et une démonstration des tests étaient données au participant avant chaque type de sauts ce qui laissait une pause d'une minute entre les cinq types de sauts. Le participant restait debout entre les trois essais de chaque type de sauts.

À la fin du test, les directives concernant l'accéléromètre et le questionnaire sur l'AP étaient données verbalement (voir Annexe E). L'accéléromètre devait être porté à la hanche droite du lever au coucher du participant et il devait être enlevé lors des activités aquatiques puisqu'il n'est pas résistant à l'eau.

Le questionnaire Bouchard (voir Annexe E) devait être rempli chaque soir à l'aide d'un parent (Bouchard, Tremblay et al. 1983). Dans le questionnaire, une journée est séparée en 96 regroupements de

15 minutes. Le participant devait noter chaque regroupement selon l'activité pratiquée par un chiffre qui se réfère à une échelle d'intensité (1 à 9, où 1 est l'intensité minimale et 9 l'intensité maximale).

Un suivi téléphonique a été réalisé à la première journée, quatrième journée et septième journée du port de l'accéléromètre pour s'assurer de la motivation des participants et du bon déroulement du protocole (voir Annexe F).

3.5 Instruments de mesures et variables dépendantes

3.5.1 Mécanographie

Les tests de sauts étaient réalisés avec une plateforme de force mesurant l'axe vertical (Veilleux, Rauch et al. 2012) (Leonardo Mechanography GRFP, Novotec Medical Inc., Pforzheim, Germany). Ces tests sont valides (Fricke, Weidler et al. 2006) et fidèles (Veilleux and Rauch 2010) auprès des enfants et des adultes. Il est à noter que le logiciel de la plateforme calcule instantanément la vitesse verticale (v) du centre de gravité du participant en effectuant l'intégrale de l'accélération verticale (a) selon le temps tel que décrit par Cavagna (Cavagna 1975).

$$v = \int_0^t a \, dt = \frac{1}{m} \int_0^t (f - BW) \, dt \quad (3.1)$$

f : force verticale appliquée sur la plateforme, BW : poids du participant, m : masse du participant.

Variables mesurées: Les variables mesurées étaient la force et la puissance générée lors des sauts. La plus haute valeur de force relative au poids (SM2J et SM1J) et la plus haute valeur de puissance relative à la masse (SS2J, LO et LC) étaient gardées pour l'analyse.

3.5.2 Accéléromètre

L'accéléromètre procure des données valides et objectives sur l'AP chez les enfants et les adolescents (de Vries, Bakker et al. 2006). Tel que mentionné précédemment, les participants portaient un accéléromètre triaxial (GT3X+, ActigraphTM, LLC, Pensacola, FL, USA). L'accéléromètre devait être porté pendant 7 jours consécutifs pour assurer la fidélité des mesures de l'AP chez les enfants (Trost, Pate et al. 2000). Les participants ayant cumulé moins de quatre jours valides étaient exclus et une journée valide devait comporter un minimum de dix heures de données valables (Colley, Wong et al. 2012). Les données non valides étaient définies par 60 minutes consécutives de zéro count avec au maximum un ou

deux instants entre 1 et 100 counts (Colley, Wong et al. 2012). La fréquence d'acquisition était de 60 Hz pour maximiser la quantité de données saisies, tout en s'assurant d'avoir assez d'espace mémoire sur l'accéléromètre pour enregistrer le nombre de jours voulus. Variables mesurées : Les variables mesurées étaient le temps passé en activité sédentaire (≤ 100 counts min^{-1}), légère (entre 100 et 2199 counts min^{-1}) et modérée à vigoureuse (≥ 2200 counts min^{-1}) (Freedson, Pober et al. 2005, Trost, Loprinzi et al. 2011). Ces variables sont présentées en pourcentage relatif au temps total quotidien que l'accéléromètre a été porté. De plus, le nombre de pas par minute est rapporté. Le nombre de pas a été calculé avec la fonction de podomètre que l'on retrouve sur l'accéléromètre, laquelle a été validée auprès d'enfants (McClain, Sisson et al. 2007). Une moyenne des jours de la semaine et une moyenne des jours de la fin de semaine est présentée pour toutes les variables puisque les activités des enfants varient grandement entre les jours de la semaine et ceux de la fin de semaine (Generelo, Zaragoza et al. 2011).

3.5.3 Questionnaire sur l'activité physique

Conjointement au port de l'accéléromètre, le questionnaire Bouchard était rempli par le participant. Il s'agit d'un questionnaire valide, fidèle et adapté aux enfants (Bouchard, Tremblay et al. 1983). De plus, il a été validé comme outil de mesure complémentaire à l'accéléromètre (Wickel, Welk et al. 2006, Martinez-Gomez, Puertollano et al. 2009). Variable mesurée : L'estimation de la dépense énergétique quotidienne était calculée par le temps passé dans chaque catégorie multiplié par l'équivalent métabolique (Metabolic Equivalent of Task, MET) (Bouchard, Tremblay et al. 1983, Eek, Tranberg et al. 2008). La moyenne des jours de la semaine et des jours de fin de semaine était utilisée pour estimer la dépense énergétique quotidienne (Generelo, Zaragoza et al. 2011).

3.6 Quantification et analyses

Des tests de Shapiro-Wilk ont été effectués pour s'assurer de la distribution normale des variables. Advenant que les variables étaient distribuées normalement, un test-t pairé était réalisé pour comparer les deux groupes. Dans le cas contraire, un test de Wilcoxon était utilisé. De plus, un modèle de régression linéaire a été utilisé pour prédire la fonction musculaire à partir des mesures de l'AP. La plus haute valeur de force divisée par le poids du corps et la plus haute valeur de puissance divisée par la masse corporelle étaient les variables dépendantes. Les variables de l'AP étaient moyennées sur les cinq jours de la semaine et les deux jours de fins de semaine et ont été utilisées à titre de variables indépendantes. Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif.

CHAPITRE IV

ARTICLE

Physical activity and muscle function in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I

Annie Pouliot, Louis-Nicolas Veilleux, Frank Rauch & Martin Lemay

Version soumise au journal Research in Developmental Disabilities

(voir Annexe G)

**Physical activity and muscle function in children and adolescent with Osteogenesis
Imperfecta type I**

Authors : Annie Pouliot-Laforte, BSc (a, b, c), Louis-Nicolas Veilleux, PhD (a, b), Frank Rauch, MD (a, b), Martin Lemay, PhD (b, c)

(a) Shriners Hospital for Children and Departement of Pediatrics, McGill University, 1529 avenue Cedar, Montréal, Québec, Canada H3G 1A6

(b) Centre de Réadaptation Marie Enfant, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, 5200 rue Bélanger, Montréal, Québec, Canada H1T 1C9

(c) Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal, 141 Avenue du Président-Kennedy, Montréal, Québec, Canada H2X 1Y4

Financial Support : This study was supported by the Shriners of North America, the Fonds de la Recherche du Québec en Santé (FRQS), the MENTOR-RSBO program supported by the Canadian Institute for Health Research (CIHR) and the FRQS and the Fondation Go.

Conflicts of Interests: We certify that no party having a direct interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit on us or on any organization with which we are associated AND, if applicable, we certify that all financial and material support for this research and work are clearly identified in the title page of the manuscript.

Corresponding author: Annie Pouliot-Laforte, Centre de Réadaptation Marie Enfant, Centre de Recherche, 5200 rue Bélanger, Montréal, Québec, Canada H1T 1C9. Tel.: +1-514-374-1710 #8635, Fax: +1-514-374-7944; E-mail: pouliot_laforte.annie@courrier.uqam.ca

**Physical activity and muscle function in children and adolescents with Osteogenesis
Imperfecta type I**

Abstract

The objective of the present study was to assess muscle function in children and adolescents with osteogenesis imperfecta (OI) type I and evaluate the relationship between physical activity and muscle function. Sixteen children with OI type I [mean age (SD): 12.75 (4.62) years, 12 females] and 16 age- and gender-matched controls [mean age (SD): 12.75 (4.59) years] took part in this study. All participants were between 6 and 21 years of age. Muscle force and muscle power were determined through mechanography. Physical activity and daily energy expenditure were measured with an accelerometer and a questionnaire. Compared to age- and gender-matched controls, patients with OI type I had lower muscle force and power than controls. OI type I patients were as active as their age-gender matched controls. Regression analysis showed that physical activity explained a large part of the variance of the power tests but not of the force tests. In this study, children and adolescents with OI type I had impaired muscle function as compared to their healthy peers. This muscle function defect was not explained by physical inactivity.

Key Words: Osteogenesis Imperfecta; Physical activity; Children; Accelerometer, Muscle function

List of Abbreviations

OI	Osteogenesis Imperfecta
M2LH	Multiple two-legged hopping
M1LH	Multiple one-legged hopping
S2LJ	Single two-legged jump
HRT	Heel-rise test
CRT	Chair-rise test
BMI	Body Mass Index
MET	Metabolic Equivalent of Task

1. Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder characterized by increased bone fragility and low bone mass (Rauch and Glorieux 2004). Other clinical manifestations include short stature, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta and hearing loss. Several clinically defined types of OI have been described. Severity varies widely, ranging from lethal forms with extremely fragile bones to mild forms with few fractures. The mildest and most common form of OI is type I. The majority of patients with OI type I have an identifiable mutation in *COL1A1* or *COL1A2*, the genes that encode the two collagen type I chains $\alpha 1$ and $\alpha 2$ (Rauch, Lalic et al. 2010). Patients with OI type I typically have recurrent fractures, normal or near normal stature and joint laxity. Individuals with OI type I are generally fully mobile but may experience limitations in overall strength during walking, running and daily living activities (Engelbert, Gulmans et al. 2001, Caudill, Flanagan et al. 2010).

Very few studies have evaluated muscle force and power in OI. In one study on 17 children and adolescents with OI type I, hand-held dynamometry found that shoulder abductors, grip, hip flexor and ankle dorsal flexor muscles were weak when compared to reference values (Takken, Terlingen et al. 2004). Another dynamometry study on 20 children with OI type I concluded that they had non-significantly lower ankle plantar flexor force than their 20 age-matched healthy controls (Caudill, Flanagan et al. 2010). We recently studied dynamic muscle force and power in a group of 54 children and adolescents with OI type I using mechanography (Veilleux, Lemay et al. 2013). Compared to age- and gender-matched controls, these patients had lower force and a tendency towards lower power.

It is unclear whether muscular weakness in OI type I is the consequence of low physical activity or a result of impaired collagen type I synthesis in muscles or tendons. It is conceivable that children and adolescents with OI are less active than healthy peers because of frequent fractures and ensuing immobilization periods (Caudill, Flanagan et al. 2010). However, physical activity has not been directly evaluated in children and adolescents with OI type I. The goal of the present study therefore was to assess muscle function in children and adolescents with OI type I and evaluate the relationship between physical activity and muscle function.

2. Methods

2.1. Study population

Sixteen children and adolescents with a diagnosis of OI type I (mean age [SD]: 12.75 [4.62] years; 6 males) and 16 age- and gender-matched controls (mean age [SD]: 12.75 [4.59] years) took part in this study.

Participants were eligible to participate in the present study if they were between 6 and 21 years of age. Because mechanography assessment requires substantial cooperation, children under 6 years of age can usually not be assessed. Participants could not participate if they had any fracture or surgery in the lower limb in the 12 months prior to testing or any indications against physical activity.

Patients were recruited at the Shriners Hospital for Children in Montreal during a regular follow-up visit to the outpatients department. Patients were diagnosed with OI type I if they did not have long-bone deformities and no major scoliosis (Cobb angle < 30 degrees). Nine participants with OI type I were receiving bisphosphonate treatment at the time of testing. Genetic testing for mutations in *COL1A1* or *COL1A2* had been performed in all patients. In 13 patients, disease-causing mutations were found, whereas 3 patients had negative results.

The control group was comprised of children of employees and general population. This study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine of McGill University. Informed consent was provided by participants or, in minors, by their parents. Assent was provided by participants aged 7 to 17 years.

2.2. Test procedures

After weight and height measurements, muscle function was assessed using mechanography. Instructions were then given to the participants and their parents concerning the two physical activity evaluations (questionnaire and accelerometer). The OI participants and their matched controls were tested in the same season of the year to control for seasonal effects on physical activity (Tucker and Gilliland 2007).

Anthropometric measurements. Height was measured using a Harpenden stadiometer (Holtain, Crymych, UK). Body mass was determined using the Leonardo Mechanograph® GRFP (Novotec Medical Inc, Pforzheim, Germany) for all participants. Height and weight were converted to age- and sex-specific z-scores on the basis of reference data published by the Centers for Disease Control and Prevention (Ogden, Kuczmarski et al. 2002).

Mechanography. Maximal muscle force and power was determined through mechanography. This method has been shown to be reproducible in healthy children and in patient with OI type I (Veilleux and Rauch 2010, Veilleux, Lemay et al. 2013). Leonardo Mechanograph® Ground Reaction Force Plate was used to measure vertical ground reaction forces. The force plate was connected to a laptop computer and force measurements were sampled at a frequency of 800 Hz. Five different tests were performed as described in details elsewhere (Veilleux and Rauch 2010, Veilleux, Rauch et al. 2012): (a) Multiple two-legged hopping (M2LH), (b) multiple one-legged hopping (M1LH), (c) Single two-legged jump (S2LJ), (d) Heel-rise test (HRT) and (e) Chair-rise test (CRT). Each test was repeated three times and the 'best' result was retained as the participant's test result. The definition of 'best' result was: highest peak force relative to body weight for a given hop in the multiple one- and two-legged hopping ("force tests"); highest peak power per body mass during the take-off phase of a single two-legged jump, during the first rise of the heel-rise test and for the second rise of the chair-rise test ("power tests") (Veilleux and Rauch 2010). The participants rested for 2 minutes between each test.

Physical activity measurements. Physical activity in children is typically intermittent and characterized by rapid changes from rest to physical activity of vigorous intensities (Bailey, Olson et al. 1995). It is important that the measuring tool reflect the sporadic nature of physical activity of children. Several assessment methods can be used together to improve the accuracy of physical activity profile (Bassett, Ainsworth et al. 2000, Allor and Pivarnik 2001). Physical activities were measured using an accelerometer (Hänggi, Phillips et al. 2013) and the Bouchard Diary (Bouchard, Tremblay et al. 1983). Accelerometers are widely used to assess the volume of physical intensity in different type of population (Bjornson, Belza et al. 2008, Buffart, Roebroek et al. 2008, Capio, Sit et al. 2010) because there are lightweight, not a burden for the participant and they reliably reflect the intensity and the volume of physical activity in children (Freedson, Pober et al. 2005). The GT3X+ accelerometer (ActigraphTM, LLC, Pensacola, FL, USA) was used to measure the volume of physical activity, i.e. the frequency, intensity and duration of the activity. The GT3X+ is a small (4.6 cm x 3.3 cm x 1.5 cm) and lightweight (19 g) triaxial accelerometer designed to detect acceleration up to 6 G's with a frequency ranging between 30 to 100 Hz. The data were recorded at a frequency of 60Hz. The accelerometer was placed directly on the skin on the right hip of the participants through an elastic belt. The participant had to remove the device for sleeping and aquatic activities. Participants were instructed to wear the device from the time they woke up until the time they went to bed for a period of seven consecutive days (Trost, Pate et al. 2000). Participants with four or more valid days of accelerometer wear-time were included in the analysis. A valid day was defined as ten or more hours of wear-time and non wear-time was defined

as at least 60 consecutive minutes of zero counts, with the acceptance of two minutes of counts between 0 and 100 (Colley, Wong et al. 2012). Counts represent a quantitative measure of activity over time (Santos-Lozano, Torres-Luque et al. 2012). The volume of physical activity was determined separately for the days of the week and the weekend because children's activity varies greatly between week-days and weekend-days (Generelo, Zaragoza et al. 2011). Physical activity was categorized in three groups (15, 24): Sedentary (0-99 counts per minute), Light (100-2199 counts per minute), Moderate to Vigorous (more than 2200 counts per minute) (Freedson, Pober et al. 2005, Trost, Loprinzi et al. 2011). The average number of minutes in each category of physical activity and the average number of step per minute was also determined for each participant.

In addition, energy expenditure during physical activity was assessed using the Bouchard diary. This questionnaire is a valid and reliable measure of energy expenditure (Bouchard, Tremblay et al. 1983, Wickel, Welk et al. 2006). The questionnaire consists of 96 15-min blocks per day (24h). Participants were asked to record their activity on a scale of intensity levels (1 to 9, 1 being the lowest and 9 the highest) for the same 7 days that the accelerometer was worn. Participants were asked to fill up the questionnaire with the help of one of their parents at the end of the day. For each participant, the days corresponding to valid days with the accelerometer were retained for analysis of the questionnaire. The average of the week days and the weekend was used to assess the daily energy expenditure (Generelo, Zaragoza et al. 2011). Total daily energy expenditure was calculated as the amount of time spent in each period multiplied by the correspondent Metabolic Equivalent of Task (MET) (Bouchard, Tremblay et al. 1983, Eek, Tranberg et al. 2008).

A follow-up by phone was done at the first, the fourth and the seventh day to insure that that the questionnaire and the accelerometer were properly utilized. A prepaid envelope was given for the return of the device and the questionnaire.

2.3. Statistical Analysis

Results are presented as mean (SD) and a P value < 0.05 was considered significant. Shapiro-Wilk tests were used to assess the normal distribution of the variables, if the variable was normally distributed; a paired t-test was used to compare the two groups and if the variable was not normally distributed; a Wilcoxon test was used. To investigate the effect of muscle function on physical activity, a stepwise regression analysis was performed. Peak force per body weight and peak power per body mass were used as dependent variables. Independent variables were averaged on the seven days of the week. The

variables were the percent of time in sedentary, light and moderate to vigorous physical activity, number of steps per minutes, height z-scores and disease status (0 = controls, 1 = patients with OI type I). All calculations were performed using PASW 18® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

One participant from each group was excluded from the analysis because less than four valid days of accelerometer data were obtained. The matched controls of these individuals were also excluded to keep only pairs with valid data. Thus, the analysis was performed on 14 participants with OI type I and on 14 controls. As expected, OI type I patients were shorter than controls, but had similar weight and BMI (Table 1).

INSERT TABLE 1

Two participants in the OI group were unable to generate enough force to perform the multiple one-legged hopping tests on the right and left foot, and two participants in the OI group had invalid results for the chair-rise test. The OI type I group had significantly lower peak force per body weight and lower peak power per body mass in each of five tests (Table 2). More specifically, patients with OI type I generated 19%, 18% and 20% less force per lbs of body weight than controls for the multiple two-legged hopping, multiple one-legged hopping right and multiple one-legged hopping left respectively. In the three power tests, they generated 9%, 17% and 22% lower power per kg of body mass than controls for the single two-legged jump, heel-rise test and chair-rise test respectively.

INSERT TABLE 2

The accelerometer was worn in average the same time by the OI and the control groups. (799.6 minutes

and 814,8 minutes respectively). The number of steps and the volume of physical activity as estimated from the accelerometer data were very similar between the OI and control groups for both weekdays and weekend days (Table 3). During the week, participants with OI type I spent an average of 38 minutes per day in moderate to vigorous activity as compared to 44 minutes per day for the age-matched controls. During the weekend, participants with OI spent slightly more time (30 minutes) in moderate to vigorous activity than the control group (27 minutes). Those results were not statistically significant. Estimated daily energy expenditure as derived from the Bouchard questionnaire data was similar between the two groups (see Table 3).

INSERT TABLE 3

Stepwise regression analysis showed that disease status was the only predictive variable for the force tests (Table 4). The percentage of time spent in light activity was a predictive variable for the three power tests. The percent of time spent in moderate to vigorous activity on weekdays was predictive for power in the heel-rise test and the chair-rise test.

INSERT TABLE 4

4. Discussion

The goal of the present study was to assess the muscle function in children and adolescents with OI type I and to evaluate the relationship between physical activity and muscle function. As expected, patients with OI type I generated less force per body weight and less muscle power than their healthy counterpart. These results are similar to previous studies (Takken, Terlingen et al. 2004, Veilleux, Lemay et al. 2013).

The result of the present study also revealed that the muscle function deficit in OI was not explained by physical inactivity. Surprisingly, children and adolescents with OI type I actually were as active as their healthy counterparts. The volume of physical activity, the time in sedentary activity, the number of steps and the estimate daily energy expenditure reported for the two groups were similar during the week and

on weekends. It is important to note that these results only concern patients with OI type I. OI type I is the mildest of all OI types (Rauch and Glorieux 2004) and it is therefore possible that patients with other types of OI and lower functional abilities are less active than their healthy counterpart.

Concerning predictors of muscle function, disease status was the only variable accounting for the variance of the three force tests, confirming its influence on muscle force. Physical activity did not contribute to the results of the force tests, but accounted for the variance of the power tests. More specifically, the percent of time in light as well as moderate to vigorous activity explained a large part of the variance of the power test. Percent of time in moderate to vigorous is positively associated to two muscle power tests (heel-rise test and chair rise test) suggesting that more power is associated with more time spent in high intensity physical activity. Inversely, less power is observed when more time is devoted to light intensity physical activity. These results are in line with the proposition that higher volume of moderate to vigorous physical activity is associated with greater health benefits (Janssen and LeBlanc 2010).

The American College of Sports Medicine as well as other health organizations recommend that healthy children should participate in a minimum of 60 minutes of moderate to intense physical activity daily (Garber, Blissmer et al. 2011). In the present study, the two groups did not reach these recommendations. As OI type I patients generate less power per body mass than healthy children, a higher volume of moderate to vigorous physical activity could provide a greater benefit for this population. Furthermore, children with OI type I and IV can improve their isometric force with appropriate training (Van Brussel, Takken et al. 2008). Physical activity incorporating strengthening exercises could possibly be an interesting approach for improving muscle function in children and adolescents with OI type I. Physical activity can be performed at low cost, is self-sustaining and is an opportunity for children with OI type I to play an active role in their treatment.

Regarding study limitations, the external validity of our data is limited by the nature of our sample and the relatively small size of the study population. For example, patients with other OI types and with lower functional abilities may be less active than the patients we studied here. Thus, the results of this study are sample specific and can be generalized only to the OI type I patients. Future studies should address these limitations.

5. Conclusion

In conclusion, the difference in muscle function and the similarities in the volume of physical activity between the two groups suggest that hypoactive lifestyle is not the primary cause of muscle weakness in children and adolescents with OI type I. Further research should determine the volume of physical activity in other types of OI with lower functional capacities.

Acknowledgments: The authors thank the children who participated in this study and their family.

References

- Allor, Karin M., & Pivarnik, James M. (2001). Stability and convergent validity of three physical activity assessments. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(4), 671-676.
- Bailey, R. C., Olson, J., Pepper, S. L., Porszasz, J., Barstow, T. J., & Cooper, D. M. (1995). The level and tempo of children's physical activities: an observational study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 27(7), 1033-1041.
- Bassett, David R. Jr, Ainsworth, Barbara E., Swartz, Ann M., Strath, Scott J., O'Brien, William L., & King, George A. (2000). Validity of four moniton sensors in measuring moderate intensity physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(2), 471-480.
- Bjornson, Kristie F., Belza, Basia, Kartin, Deborah, Logsdon, Rebecca, McLaughlin, John, & Thompson, Elaine Adams. (2008). The Relationship of Physical Activity to Health Status and Quality of Life in Cerebral Palsy. *Pediatric Physical Therapy*, 20(3), 247-253.
- Bouchard, C, Tremblay, A, Leblanc, C, Lortie, G, Savard, R, & Theriault, G. (1983). A method to assess energy expenditure in children and adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 37(3), 461-467.
- Buffart, Laurien M., Roebroek, Marij E., Rol, Mathilde, Stam, Henk J., & van den Berg-Emons, Rita JG. (2008). Triad of physical activity, aerobic fitness and obesity in adolescents and young adults with myelomeningocele. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40(1), 70-75.
- Capio, Catherine M., Sit, Cindy H., & Abernethy, Bruce. (2010). Physical Activity Measurement Using MTI (Actigraph) Among Children With Cerebral Palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(8), 1283-1290.
- Caudill, Angela, Flanagan, Ann, Hassani, Sahar, Graf, Adam, Bajorunaite, Ruta, Harris, Gerald, & Smith, Peter. (2010). Ankle Strength and Functional Limitations in Children and Adolescents With Type I Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Physical Therapy*, 22(3), 288-295.

Colley, Rachel C., Wong, Suzy L., Garriguet, Didier, Janssen, Ian, Connor Gorber, Sarah, & Tremblay, Mark S. (2012). Physical activity, sedentary behaviour and sleep in Canadian children: Parent-report versus direct measures and relative associations with health risk. *Health Reports*, 23(2).

Eek, Meta Nyström, Tranberg, Roy, Zügner, Roland, Alkema, Kristina, & Beckung, Eva. (2008). Muscle strength training to improve gait function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(10), 759-764.

Engelbert, Raoul H., Gulmans, V A., Uiterwaal, C S., & Helders, Paul J. (2001). Osteogenesis imperfecta in childhood: Perceived competence in relation to impairment and disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(7), 943-948.

Freedson, Patty, Pober, David, & Janz, Kathleen F. (2005). Calibration of Accelerometer Output for Children. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(11), 523-530.

Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . null. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7), 1334-1359.

Generelo, E., Zaragoza, J., Julian, J A., Abarca-Sos, A., & Murillo, B. (2011). Physical activity patterns in normal-weight adolescents on week-days and week-ends. *The Journal of Sports Medicine & Physical Fitness*, 51(4), 647-653.

Hänggi, Johanna M., Phillips, Lisa R. S., & Rowlands, Alex V. (2013). Validation of the GT3X ActiGraph in children and comparison with the GT1M ActiGraph. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 16(1), 40-44.

Janssen, Ian, & LeBlanc, Allana G. (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school aged children and youth. *International Journal of Behavioural Nutrition and Physical Activity*, 7(40), 1-16.

Ogden, Cynthia L., Kuczmarski, Robert J., Flegal, Katherine M., Mei, Zuguo, Guo, Shumei, Wei, Rong, . . . Johnson, Clifford L. (2002). Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics*, 109(1), 45-60.

- Rauch, F., & Glorieux, F H. (2004). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 363, 1377-1385.
- Rauch, Frank, Lalic, Liljana, Roughley, Peter, & Glorieux, Francis H. (2010). Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *European Journal of Human Genetics*, 18(6), 642-647.
- Santos-Lozano, A., Torres-Luque, G., Marin, P., J., Ruiz, J., R., Lucia, A., & Garatachea, N. (2012). Intermonitor Variability of GT3X Accelerometer. *International Journal of Sports Medicine*, 33(12), 994-999.
- Takken, Tim, Terlingen, Heike C., Helders, Paul J. M., Puijs, Hans, van Der Ent, Cornelis K., & Engelbert, Raoul H. H. (2004). Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *The Journal of Pediatrics*, 145(6), 813-818.
- Trost, Stewart G., Pate, Russell R., Freedson, Patty S., Sallis, James F., & Taylor, Wendell C. (2000). Using objective physical activity measures with youth: How many days of monitoring are needed? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(2), 426-431.
- Trost, StewardG., Loprinzi, Paul D., Moore, Rebecca, & Pfeiffer, Karin A. (2011). Comparison of Accelerometer Cut Points for Predicting Activity Intensity in Youth. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7), 1360-1368.
- Tucker, P., & Gilliland, J. (2007). The effect of season and weather on physical activity: A systematic review. *Journal of the royal institute of public health*, 121, 909-922.
- Van Brussel, M., Takken, T., Uiterwaal, C. S., Puijs, H. J., Van der Net, J., Helders, P. J., & Engelbert, R. H. (2008). Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Pediatrics*, 152(1), 111-116.
- Veilleux, L-N., & Rauch, F. (2010). Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 10(4), 256-266.
- Veilleux, L-N., Rauch, F., Lemay, M., & Ballaz, L. (2012). Agreement between vertical ground reaction force and ground reaction force vector in five common clinical tests. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 12(4), 219-223.

Veilleux, Louis-Nicolas, Lemay, Martin, Pouliot-Laforte, Annie, Cheung, Moira S., Glorieux, Francis H., & Rauch, Frank. (2013). Muscle Anatomy and Dynamic Muscle Function in Osteogenesis Imperfecta Type I. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

Wickel, Eric E., Welk, Gregory J., & Eisenmann, Joey C. (2006). Concurrent Validation of the Bouchard Diary with an Accelerometry-Based Monitor. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(2), 373-379.

TABLE 1. Anthropometric data

	OI	Controls	P
Gender (male/female)	5/9	5/9	
Age (yr)	12.7 (4.6)	12.8 (4.6)	0.81
Weight (kg)	43.02 (18.52)	48.41 (19.86)	0.11
Weight (z-score)	-0.48 (1.53)	0.41 (0.58)	0.06
Height (m)	1.46 (0.23)	1.53 (0.24)	0.003
Height (z-score)	-0.77 (1.37)	0.38 (0.85)	0.01
BMI (kg*m ⁻²)	19.14 (3.95)	19.74 (3.16)	0.61

Results are given as mean (SD); OI (osteogenesis imperfecta)

The P value indicates the significance of the difference between patients with OI type I and controls.

TABLE 2. Results of mechanography

	OI n=14	Controls n=14	P	d
<i>Force tests (Peak Force per Body Weight)</i>				
Multiple two-legged hopping	4.08 (0.53)	5.05 (0.69)	< 0.001	1.58
Multiple one-legged hopping right leg ^a	2.64 (0.27)	3.23 (0.34)	< 0.001	1.92
Multiple one-legged hopping left leg ^a	2.57 (0.31)	3.20 (0.43)	< 0.001	1.68
<i>Power tests (Peak Power per Body Mass, W/kg)</i>				
Single two-legged jump	38.8 (7.8)	42.7 (10.9)	0.04	0.41
Heel-rise test	5.3 (1.2)	6.4 (2.0)	0.01	0.67
Chair-rise test ^b	10.3 (4.3)	13.2 (3.2)	0.03	0.77

Results are given as mean (SD); OI (osteogenesis imperfecta)

The P value indicates the significance of the difference between patients with OI type I and controls

^aTwo participants in the OI group were unable to generate enough force to perform the test.

^bTwo participants in the OI group had invalid results

TABLE 3. Results of GT3X+ and Bouchard's questionnaire

	OI	Controls	P
<i>Steps per min</i>			
Week	10.7 (3.0)	11.8 (4.1)	0.31
Week-end ^a	8.9 (5.9)	9.1 (3.3)	0.90
<i>Physical Activity</i>			
Sedentary (%)			
Week	55.5 (15.1)	56.1 (16.7)	0.83
Week-end ^a	55.7 (15.4)	57.3 (14.2)	0.89
Light (%)			
Week	40.1 (13.7)	38.6 (15.7)	0.56
Week-end ^a	40.3 (11.7)	39.4 (12.8)	0.98
Moderate to Vigorous (%)			
Week	4.4 (3.0)	5.3 (2.5)	0.31
Week-end ^a	3.3 (2.0)	4.0 (5.3)	0.71
<i>Bouchard diary</i>			
MET			
Week	160.9 (20.8)	172.6 (27.7)	0.21
Week-end ^a	163.8 (43.8)	169.7 (31.4)	0.73

Results are given as mean (SD); OI (Osteogenesis Imperfecta)

The P value indicates the significance of the difference between patients with OI type I and controls

^a One participant in the OI group had no valid data for the week-end days.

TABLE 4. Predictors of mechanography results

Regression Equation (n=28)		r^2	P
Force Tests			
M2LH	49.48 - 9.46 x Disease status	0.40	< 0.001
M1LH R	31.71 - 5.81 x Disease status	0.50	< 0.001
M1LH L	31.37 - 6.16 x Disease status	0.43	< 0.001
Power Tests			
S2LJ	55.16 - 0.37 x %Light	0.26	0.006
HRT	8.82 - 0.09 x %Light + 0.26 x %MV - 0.99 x Disease status	0.53	< 0.001
CRT	14.23 + 1.65 x Height + 0.97 x %MV - 0.16 x %Light	0.70	< 0.001

The predictive factors included in the stepwise regression analysis model were the percent of time in sedentary (%Sed), light (%Light) and moderate to vigorous activity (%MV), steps per minutes, height and disease status (0, 1).

CHAPITRE V

DISCUSSION

5.7 Discussion

Les enfants et les adolescents avec l'OI de type I ont des limitations fonctionnelles (Caudill, Flanagan et al. 2010) et possiblement une faiblesse musculaire (Takken, Terlingen et al. 2004, Veilleux, Lemay et al. 2013). Toutefois, il existe des évidences contradictoires concernant la faiblesse musculaire (Caudill, Flanagan et al. 2010). Chez les enfants en santé, une pratique régulière d'AP mène à des bénéfices sur la fonction motrice (Strong, Malina et al. 2005). À ce jour, la fonction musculaire et l'AP pratiquée demeurent peu étudiées chez les enfants avec l'OI de type I et la relation entre l'AP et la fonction musculaire de ces enfants n'a jamais été évaluée. L'objectif de la présente recherche était d'évaluer la fonction musculaire (force et puissance) et l'AP (volume) pratiqué chez des enfants et des adolescents avec l'OI de type I et des enfants en santé. L'objectif secondaire était de déterminer l'impact de l'AP sur la fonction musculaire.

Dans le cadre de notre étude, les enfants et les adolescents avec l'OI de type I ont généré moins de force et de puissance que les enfants du groupe témoin. Plus spécifiquement, les participants avec l'OI de type I ont générés en moyenne 19 %, 18 % et 20 % moins de force que les participants témoins pour le saut multiple à deux jambes, le saut multiple à une jambe du côté droit et gauche respectivement. Puis, les participants avec l'OI de type I ont généré en moyenne 9 %, 17 % et 22 % moins de puissance que les participants témoins pour le saut simple à une jambe, le lever sur les orteils et le lever d'une chaise respectivement. Ces résultats sont cohérents avec des études précédentes (Engelbert, van der Graaf et al. 1997, Takken, Terlingen et al. 2004, Veilleux, Lemay et al. 2013). Dans une étude récente, nous avons démontré que les enfants et adolescents avec l'OI de type I ont une faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs (Veilleux, Lemay et al. 2013). Plus précisément, nous avons observé que les enfants avec l'OI de type I ont généré en moyenne 16 % moins de force que les enfants du groupe témoin. Ces résultats prennent en considération la grosseur des muscles des participants. Une étude antérieure n'a pas démontré de différences significatives entre des enfants avec l'OI de type I et des enfants sains au niveau de la force isométrique mesurée par dynamométrie (Caudill, Flanagan et al. 2010). Cette dernière étude comportait toutefois certaines limites. Premièrement, seulement les muscles

responsables de la flexion plantaire ont été évalués. Il est primordial d'inclure plusieurs groupes musculaires dans l'évaluation de la force pour avoir un meilleur portrait de la fonction musculaire. Deuxièmement, la mesure de force par dynamométrie n'est pas représentative des mouvements de la vie quotidienne (Murphy and Wilson 1996). Ces deux limites affectent la validité et la généralisation des résultats de l'étude. L'étude présentée dans le cadre de ce mémoire, notre étude précédente (Veilleux, Lemay et al. 2013) de même que deux études antérieures (Engelbert, van der Graaf et al. 1997, Takken, Terlingen et al. 2004) permettent de confirmer de façon claire que les enfants et adolescents avec l'OI de type I ont une faiblesse musculaire.

Il est établi que les propriétés mécaniques des structures transmettant la force (i.e tendons et aponévroses) lors de contractions musculaires maximales influencent la performance (Bojsen-Møller, Magnusson et al. 2005). Il est important de souligner que le collagène constitue en partie les tendons et les aponévroses (Viguet-Carrin, Garnero et al. 2006). Or, il a été démontré que l'OI de type I est principalement causée par une mutation des gènes du collagène de type I (Rauch and Glorieux 2004). Ainsi, une composition déficiente des structures entourant le muscle pourrait conduire à une réduction de la transmission de la force lors de contraction maximale (Veilleux, Lemay et al. 2013).

Étonnamment, les différents paramètres de l'AP mesurés dans notre étude sont similaires entre les enfants et les adolescents avec l'OI de type I et les enfants du groupe témoin. Ces résultats démontrent que les enfants et adolescents avec l'OI de type I passent autant de temps en activité sédentaire et sont autant actifs que les enfants en santé. Plus précisément, la moyenne du nombre de pas par minute et le pourcentage de temps passé dans chaque catégorie d'AP sont similaires. De plus, le questionnaire ne décèle aucune différence dans l'intensité quotidienne des AP. Bref, les résultats du questionnaire et de l'accéléromètre parviennent à la même conclusion, c'est-à-dire que les enfants et adolescents avec l'OI de type I sont autant actifs que les enfants en santé. Ces résultats pourraient s'expliquer par la promotion de l'AP réalisée par les intervenants auprès des enfants avec l'OI. Les enfants avec l'OI de type I sont encouragés à pratiquer des AP quotidiennes selon leurs capacités fonctionnelles et leurs risques de fractures (Zeitlin, Fassier et al. 2003). Les enfants inclus dans l'étude sont des patients suivis par une équipe multidisciplinaire et ils ont au minimum un rendez-vous par an. Il est probable que les parents ainsi que les enfants soient sensibilisés à l'importance d'intégrer des AP de manière régulière.

D'autre part, les résultats mettant en relation la fonction musculaire et l'AP démontrent que les variables explicatives de la force et de la puissance musculaire diffèrent. La variance des résultats des trois tests de force (sautillement multiple à deux jambes et sautillement multiple à une jambe gauche et droite) est principalement expliquée par la présence ou non de l'OI de type I. L'AP n'explique pas la

variance de la force musculaire chez les enfants et les adolescents avec l'OI de type I. Toutefois, le pourcentage de temps passé en activité physique légère et modérée à vigoureuse explique une part importante de la variance de la puissance musculaire. Le pourcentage du temps passé en AP modérée à vigoureuse est positivement associé à deux tests de puissance musculaire (se lever d'une chaise et se lever sur les orteils). Cette association suggère qu'une plus grande puissance est associée à plus de temps passé en AP modérée à vigoureuse. Inversement, moins de puissance est observée lorsque le temps passé en AP légère augmente. Ces résultats suggèrent que les enfants avec l'OI de type I pourraient bénéficier d'une plus grande puissance musculaire en augmentant le temps passé en AP modérée à vigoureuse. Ces résultats sont en lien avec la proposition qu'un plus grand volume d'activité physique est associé à de plus grands bénéfices sur la santé (Janssen and LeBlanc 2010).

5.8 Recommandations et perspectives futures

Le Collège Américain de la Médecine Sportive et la Société Canadienne de Physiologie de l'Exercice, tout comme d'autres organisations, recommandent que les enfants en santé participent à au moins 60 minutes d'AP modérée à vigoureuse quotidiennement (Tremblay, Kho et al. 2010, Garber, Blissmer et al. 2011). Dans la présente étude, les deux groupes n'ont pas atteint ces recommandations (38 min et 44 min par jour de la semaine et 30 min et 27 min par jour de fin de semaine pour les participants avec l'OI de type I et les participants témoin respectivement). Étant donné que les participants du groupe avec l'OI de type I ont généré moins de puissance, une augmentation du volume d'AP modérée à vigoureuse pourrait être particulièrement bénéfique pour cette population. Selon nos résultats, les enfants et les adolescents avec l'OI de type I devraient donc doubler le volume d'AP modérée à vigoureuse pour atteindre les recommandations.

Par ailleurs, il est établi que l'AP durant l'enfance et l'adolescence entraîne également des bénéfices immédiats sur la santé osseuse. L'OI est caractérisé par une faible densité osseuse (Rauch and Glorieux 2004). Or, les enfants sains pratiquant des AP régulières ont une densité osseuse plus élevée que les enfants sédentaires (Janz, Burns et al. 2004). Une activité physique impliquant des surcharges mécaniques influence positivement la santé osseuse. La surcharge mécanique est causée par les tractions des contractions musculaires sur l'os ou par l'impact de forces durant la pratique d'AP. La surcharge mécanique est une charge subie plus importante que celle supportée par le squelette quotidiennement et ce sont ces surcharges mécaniques qui stimulent la production de cellules osseuses (Frost 1999, Frost 2000).

La surcharge mécanique peut être estimée par des outils mesurant les forces de réaction au sol, tel que l'accéléromètre. Récemment, Janz et al (2003) ont transformé les données brutes de l'accéléromètre en force de réaction au sol (Janz, Rao et al. 2003). Cette méthode d'analyse permet de mettre en relation de manière plus précise l'intensité de l'activité physique avec la fonction musculaire ou encore la santé osseuse (Janz, Rao et al. 2003, Vainionpää, Korpelainen et al. 2006). Nous avons d'ailleurs récemment démontré la validité de l'accéléromètre comme outil de mesure des forces (voir Annexe G). Dans le cas de l'OI, il serait intéressant de dresser un portrait plus précis du type et de l'intensité d'AP pratiqué par cette population par l'analyse des forces de réaction au sol. Il serait également intéressant d'évaluer l'effet d'un entraînement avec des exercices favorisant la surcharge mécanique sur la santé osseuse des enfants et des adolescents avec l'OI de type I. Ces paramètres pourraient être exploités plus en profondeur dans d'éventuelles recherches afin d'évaluer l'impact de l'AP sur la densité osseuse d'enfants avec l'OI de type I.

Sur la base de nos résultats et à la lumière de nos conclusions, une pratique régulière d'AP chez des enfants et adolescents avec l'OI de type I serait bénéfique à plusieurs égards. Notamment, l'augmentation du volume d'AP modérée à vigoureuse visant à atteindre les recommandations serait bénéfique à la puissance musculaire. D'autre part, des AP impliquant des surcharges mécaniques pourraient influencer positivement la santé osseuse des enfants avec l'OI de type I. Les cliniciens suggèrent d'ailleurs aux enfants avec l'OI de type I de pratiquer des AP tout en évitant les sports de contact. L'AP serait un traitement secondaire à faible coût, autosuffisant et qui donne l'opportunité aux patients de jouer un rôle actif dans leurs traitements.

5.9 Limites

Certains participants du groupe expérimental n'ont pas été en mesure de compléter tous les tests de sauts. Une importante faiblesse musculaire ou des douleurs pourraient en être la cause. De plus, la validité externe de nos données est limitée par la nature de notre échantillon et par le nombre de participants recrutés. Les patients avec d'autres types d'OI et avec des limitations fonctionnelles pourraient être moins actifs que les participants de cette étude. Ainsi, les résultats de l'étude sont spécifiques à l'échantillon et ils ne peuvent être généralisés au-delà des patients avec l'OI de type I. D'autre part, les outils de mesures de l'activité physique nous ont donné un portrait global du volume et de l'intensité des activités physiques pratiqués quotidiennement par les participants. Par contre, la nature et la fréquence des activités ne sont pas représentées. Ces deux variables manquantes limitent le portrait

réel de l'activité physique de nos participants. Finalement, il aurait été intéressant de prendre des mesures de composition corporelle, ce qui aurait permis d'apprécier la qualité musculaire des participants. Les études futures devraient compenser ces limites.

CONCLUSION

5.10 Conclusion

En résumé, les différences de la fonction musculaire observées entre les enfants et adolescents avec l'OI de type I et les enfants du groupe témoin et les similitudes du volume d'AP observé entre ces deux groupes démontrent que l'inactivité n'est pas la cause primaire de la fonction musculaire réduite des enfants et adolescents avec l'OI de type I. Il est important de souligner que cette conclusion s'applique seulement aux patients avec l'OI de type I. Les habiletés fonctionnelles des autres types d'OI varient grandement, il se peut que leur pratique d'activité physique en soit affectée. De futures recherches devraient s'intéresser au volume d'AP pratiqué par les enfants et adolescent avec d'autres types d'OI ayant des limitations fonctionnelles plus importantes.

APPENDICE A

RÉSUMÉ DES ASPECTS CLINIQUES DES DIFFÉRENTS TYPES D'OI

Tableau A.1 Résumé des aspects cliniques des différents types d'OI

Type	Aspects cliniques
I (léger)	Peu de fractures, peu ou pas de déformation osseuse, une taille normale ou presque normale. Sclérotiques bleues et surdité sont communes. Dentinogenèse imparfaite chez 25 % patients.
II (létal)	Décès à la naissance ou rapidement après l'accouchement. Multiples fractures intra-utérines et déformation sévère du squelette.
III (sévère)	Fractures fréquentes et déformations progressives sévères. Petite stature, de la scoliose et les sclérotiques de couleurs variées. Surdité commune. Dentinogenèse imparfaite chez 80 % des patients.
IV (modéré)	Fractures pouvant être fréquentes et des déformations osseuses modérées. Sclérotiques bleues ou blanches. Surdité commune et de la dentinogenèse imparfaite chez 60 % des patients. Le type le plus diversifié cliniquement.
V	Fragilité osseuse modérée à sévère. Déformations osseuses modérées. Calcification des ligaments interosseux. Aucune dentinogenèse imparfaite.
VI	Anomalies squelettiques modérées à sévères. Sclérotiques blanches. Aucune présence de dentinogenèse imparfaite.
VII	Fragilité osseuse sévère. Sclérotiques bleues et dentinogenèse imparfaite absente. À ce jour, ce type a seulement été observé dans la communauté des premières nations du Québec.

APPENDICE B

ARTICLE

MUSCLE ANATOMY AND DYNAMIC MUSCLE FUNCTION IN OSTEOPENIA
TYPE I

Veilleux, L-N., Lemay, M., Pouliot-Laforte, A., Cheung, MS., Glorieux, FH., Rauch, F

Muscle Anatomy and Dynamic Muscle Function in Osteogenesis Imperfecta Type I

Louis-Nicolas Veilleux (1, 2), Martin Lemay (2, 3), Annie Pouliot-Laforte (1, 2, 3), Moira S. Cheung (1),
Francis H. Glorieux (1), Frank Rauch (1)

(1) Shriners Hospital for Children®-Canada and Department of Pediatrics, McGill University, Montréal, Québec, Canada

(2) Centre de Réadaptation Marie Enfant, Sainte-Justine University Hospital, Montréal, Québec, Canada

(3) Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada

Abbreviated title: Muscle Function in Osteogenesis Imperfecta

Word count (text, excluding abstract, figure captions and references): 3561

Corresponding author: Louis-Nicolas Veilleux, Shriners Hospital for Children, 1529 Cedar Avenue, Montréal, Québec, Canada H3G 1A6. Tel.: +1-514-282-7175; Fax: +1-514-842-5581; E-mail: lnveilleux@shriners.mcgill.ca

All reprint requests should be addressed to the corresponding author.

Grant support: This study was supported by the Shriners of North America, the Fonds de la Recherche du Québec en Santé (FRQS), the MENTOR-RSBO program supported by the Canadian Institute for Health Research (CIHR) and the FRQS and the Fondation Go.

Disclosure summary: The authors have nothing to disclose.

Abstract

Context: Results of previous studies suggest that children and adolescents with osteogenesis imperfecta (OI) type I have a muscle force deficit. However, muscle function has only been assessed by static isometric force tests and not in more natural conditions such as dynamic force and power tests.

Objective: To assess lower extremity dynamic muscle function and muscle anatomy in OI type I.

Setting: The study was carried out in the outpatients department of a pediatric orthopedic hospital.

Patients and Other Participants: 54 individuals with OI type I (6 to 21 years; 20 males) and 54 age- and gender-matched controls.

Main Outcome Measures: Calf muscle cross-sectional area and density were measured by peripheral quantitative computed tomography. Lower extremity muscle function (peak force per body weight and peak power per body mass) was measured by jumping mechanography through five tests: multiple two-legged hopping, multiple one-legged hopping, single two-legged jump, chair-rise test and heel-rise test.

Results: Compared to age- and gender-matched controls, patients with OI type I had smaller muscle size ($P = 0.04$) but normal muscle density ($P = 0.21$). They also had lower average peak force and lower specific force (peak force/muscle cross-sectional area; all P values < 0.008). Average peak power was lower in patients with OI type I but not significantly so (all P values > 0.054).

Conclusions: Children and adolescents with OI type I have, on average, a significant force deficit in the lower limb as measured by dynamic force tests. Nonetheless, these data also show that OI type I is compatible with normal muscle performance in some individuals.

Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder characterized by low bone mass and increased bone fragility [1]. Several types of OI are commonly distinguished on the basis of clinical features and genetic findings, but OI type I is the mildest and most common form of the disorder [1]. Patients with OI type I typically have no deformities of the long bones and they have fewer fractures than patients with other OI types [2]. Height is typically normal or only slightly below the percentile curves. OI type I is usually caused by mutations in one of the two genes that encode collagen type I, *COL1A1* and *COL1A2* [1].

In addition to bone fragility, OI type I may be associated with muscle function deficits. One study on 17 children and adolescents found that isometric muscle force of the shoulder abductors, hip flexors, ankle dorsiflexors as well as grip force was lower in OI type I than in healthy age- and sex-matched controls [3]. Another study on 20 children with OI type I observed a trend to lower plantar flexor muscle force and decreased resistance to fatigue [4]. Animal experiments have shown that a mouse model of OI type I has slightly lower muscle force than wild-type littermates [5].

The available clinical studies on muscle function in OI type I are however limited by small study cohorts and the use of isometric force tests. From a functional perspective, isometric muscle contractions represent a rather rare situation. Most everyday movements are performed in a dynamic fashion consisting of a sequence of eccentric, isometric and concentric contractions of muscles, also known as the stretch-shortening cycle [6, 7]. For this reason, isometric force test results do not correlate well with performance in dynamic movement tests [8, 9]. Assessment of muscle performance using dynamic tests may therefore provide information that reflects everyday activities better than isometric tests.

Jumping mechanography is a method to assess dynamic muscle function through vertical ground reaction force measurements [10, 11]. From these force-time measures, basic muscle function parameters such as maximal muscle force, power and velocity can be determined [12]. These tests evaluate movements involving the stretch-shortening cycle (e.g. countermovement jump), eccentric contractions (e.g. hopping on the forefoot) or concentric contractions (heel-rise test) [13]. In order to interpret muscle function test results, it is useful to simultaneously obtain muscle anatomical data. Peripheral quantitative computed

tomography (pQCT) can be used to determine cross-sectional area and density of calf muscles. Muscle density is inversely related to intramuscular fat content and is thus regarded as a marker of muscle quality [14].

Thus, the goal of the present study was to assess muscle dynamic function and muscle anatomy in young individuals with OI type I, using mechanography and pQCT. Even though mechanography results are highly reproducible in healthy children and adolescents [12], reproducibility has yet to be established in a pediatric OI population and was therefore also assessed in the present study.

Methods

Study population

The study population comprised young patients with a diagnosis of OI type I who were followed in the outpatients department at the Shriners Hospital for Children in Montreal. Only patients with a confirmed mutation in *COL1A1* or *COL1A2* were included in this study. Patients with such mutations were diagnosed as having OI type I if they did not have long-bone deformities and no major scoliosis (Cobb angle < 30 degrees). Patients with a diagnosis of OI type I were eligible for this study if they were between 6 and 21 years of age. Exclusion criteria were fractures of the lower limbs in the past 6 months or lower limb surgery in the past 12 months.

Of the 58 consecutive patients with OI type I who were screened for this study, 4 were not eligible because of a recent fracture. The other 54 patients (34 female, 20 male; age range: 6.4 to 21.3 years; mean age [SD]: 12.6 [4.2] years) agreed to participate. Of these, 23 patients had received bisphosphonate treatment prior to the time of testing and one patient was still receiving this treatment at the time of testing. Four patients had undergone femoral intramedullary rodding surgery following repeated femur fractures (unilateral in 3 patients; bilateral in one patient). In 31 patients, OI was due to haploinsufficiency mutations (frameshift or stop mutations) in *COL1A1*, whereas 23 patients had other types of mutations

(glycine substitutions in the triple helical domain, splice mutations) in either *COL1A1* or *COL1A2*. Age- and sex-matched control participants (age range: 6.4 to 24.2 years; mean age [SD]: 12.6 [4.6] years) were recruited among unaffected siblings of patients (i.e., not presenting clinical signs of OI), and children of hospital employees.

The study was approved by the Institutional Review Board of McGill University. Informed consent was provided by participants or, for minors, their parents. Assent was provided by participants aged 7 to 17 years.

Anthropometric measurements

Height was measured using a Harpenden stadiometer (Holtain, Crymych, UK). Weight was determined using the Leonardo Mechanograph® Ground Reaction Force Plate. Height and weight measurements were converted to age- and sex-specific z-scores on the basis of reference data published by the Centers for Disease Control and Prevention [15].

Biochemical analyses

Serum samples were obtained for 53 of the 54 study participants. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were measured by radioimmunoassay (Osteo SP; Incstar Corp., Stillwater, MN, USA).

Peripheral quantitative computed tomography (pQCT)

Peripheral QCT was performed at the left lower leg (XCT2000; Stratec Inc., Pforzheim, Germany) as previously described [16]. The angle between the foot and lower leg was set at 120°. Tibia length was measured using a ruler as the total distance between the medial condyle and the medial malleolus of the tibia. A pQCT scan was performed at the site whose distance to the distal tibial articular surface corresponded to 66% of tibia length, corresponding to the region of largest outer calf diameter [17]. From this scan, muscle and bone was separated from fat using a density threshold of 40 mg/cm³ and muscle was further separated from bone using a density threshold of 280 mg/cm³. Following this separation

procedure, the cross-sectional area of muscle and bone (fibula and tibia) was determined. Muscle cross-sectional area (mm^2) was calculated by subtracting the bone cross-sectional area from the combined muscle and bone cross-sectional area. Muscle density (mg/mm^3) was calculated as the mean density of the tissue that was included in the measurement of muscle cross-sectional area [16].

Mechanography

A force plate (Leonardo Mechanograph® Ground Reaction Force Plate; Novotec Medical Inc, Pforzheim, Germany) was used to measure vertical ground reaction forces. The force plate was connected to a laptop computer and force measurements were sampled at a frequency of 800 Hz. As described in detail elsewhere, all muscle function parameters reported here were derived from these force-time data using proprietary software (Leonardo Mechanography GRFP Research Edition® software, version 4.2-b05.53-RES; Novotec Medical Inc) [12].

Five different tests were performed: (1) Multiple one-legged hopping and (2) multiple two-legged hopping, representing vertical hopping on one or both forefeet (similar to rope-skipping), respectively. The aim of these hopping tests is to achieve maximal ground reaction forces during eccentric muscle contraction. (3) Single two-legged jump, a vertical countermovement jump to achieve maximum jump height during a stretch-shortening cycle movement. (4) Heel-rise test, consisting of five bilateral heel rises with the aim to achieve maximal speed during the upward movement. (5) Chair-rise test, a sit-to-stand test repeated five times, with the aim to achieve maximal speed during the upward movement. The chair-rise test made use of a bench that was anchored to the force plate.

Each test was repeated three times and the 'best' result was retained as the participant's test result. The definition of 'best' result was: Highest peak force for a given hop in the multiple one- and two-legged hopping; highest peak power during the take-off phase during a single two-legged jump, during the first rise of the heel-rise test and for the second rise of the chair-rise test [12]. For the multiple one- and two-legged hopping, the main outcome parameter was peak force relative to body weight ('force tests'),

whereas for the single two-legged jump, the heel-rise test and the chair-rise test, the main outcome parameter was peak power relative to body mass ('power tests').

Reproducibility of the five mechanography tests was assessed in a group of 15 individuals with OI type I (8 female, 7 male; age range: 7 to 21 years; mean age [SD]: 14.4 [4.7] years; mean body mass [SD]: 52.4 [22.2] kg; mean height [SD]: 1.27 [0.55] m. Participants took part in two testing sessions within the same day, separated by a one-hour resting period.

Specific force was computed as the ratio between peak force (N) during multiple two-legged hopping relative to muscle cross-sectional area (cm²). The multiple two-legged hopping was selected over the multiple one-legged hopping because all patients could perform the former test whereas thirteen and twelve patients were unable to perform the multiple one-legged hopping on the left and right leg, respectively. Specific force is thought to reflect the intrinsic force-producing capacity of a muscle and may be influenced by neuromuscular factors or muscle fiber type composition [18].

Statistical analyses

To assess reproducibility, coefficient of variation (CV) and intraclass correlation coefficients (ICC) were calculated [12]. A two-way mixed effect model with a consistency definition was used to calculate ICC, following the algorithm proposed by McGraw and Wong [19]. In the mixed model the participant is treated as a random effect, whereas measurement error is

considered as a fixed effect. Thus, ICC(C,1) and their 95% confidence intervals (95% CIs) were computed. The standard error of measurement (SEM) was also calculated to compute the minimal detectable difference (MDD) [20]. The MDD represents the smallest intraindividual change that can be detected, given the test-to-test variability of the measure. It was calculated as follows:

$$(1) \text{ SEM} = \text{SD} \sqrt{(1 - \text{ICC})}$$

$$(2) \text{ MDD} = \text{SEM} * 1.96 * \sqrt{2}$$

Paired t-tests were used to detect significant differences between the first and the second test session.

For the main study, descriptive statistics are presented as means and standard deviations. Paired t-tests were used to assess differences between the OI cohort and the individually matched group of controls. All tests were two tailed, and throughout the study, $P < 0.05$ was considered significant. To investigate the effects of gender, treatment and type of disease-causing *COL1A1*/*COL1A2* mutations on mechanographic outcome parameters, the difference of the results (in percent) between each patient and the matched control was computed for each of the 5 tests as well as for muscle cross-sectional area and muscle density. Stepwise multiple regression analyses were then performed with percent difference for each mechanographic test and muscle parameters as dependent variable. Bisphosphonate treatment status (history negative for bisphosphonate exposure = 0; history positive for bisphosphonate exposure = 1), molecular diagnosis (haploinsufficiency = 0; other = 1), age (in years) and height (expressed as age- and sex-specific z-scores) were set as independent variables to take into account the expected difference between patients and controls for these variables. To determine predictors of muscle function, stepwise multiple regression analysis was used. Mechanographic measures were set as the dependent variable whereas disease status (Control = 0; OI = 1), muscle cross-sectional area, muscle density and tibia length (used as a surrogate of muscle fiber length) were used as independent variables. Finally, to determine whether 25-hydroxyvitamin D serum concentration was related to muscle function, correlations between mechanographic outcome parameters and 25-hydroxyvitamin D serum concentrations were computed (in the OI group only). All statistical analyses were performed using PASW Statistics software version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

Reproducibility of mechanography in OI type I

Force was significantly lower in Session 2 than in Session 1 in the multiple two-legged hopping (by 5%) and in the multiple one-legged hopping on the left leg (by 3.5%), but no significant intersession

differences were observed in the power tests (Table 1). All three force tests showed low CVs and high ICCs, indicating high reproducibility. For power tests, the single two-legged jump was the most reproducible test. When the MDD was expressed as a percentage of the group mean, it was lowest for the single two-legged jump (8%), and highest for the heel-rise and chair-rise tests (29% in both cases).

Comparison between individuals with OI type I and controls

As expected, patients with OI type I were shorter and lighter than age- and sex-matched controls (Table 2). Thirty-nine of the 54 patients (72%) had sustained one or more (mean: 2.4) tibia or femur fractures prior to testing, but none had deformities of the lower extremities. All patients were able to perform the power tests (single two-legged jump, heel-rise test, chair-rise test), but for technical reasons the results of two patients had to be excluded from the analysis of the heel-rise and chair-rise tests. Because of ankle instability in the context of ligamentous laxity, 13 and 12 patients were unable to perform the multiple one-legged hopping on the left and right leg, respectively. These test results were treated as 'missing values'. All control participants were able to complete all the tests.

For all mechanographic tests, group averages were numerically lower in the OI cohort than in controls (Table 2). These group differences were significant for all the force tests but not for the power tests, even though P values ranged between 0.05 and 0.09 for the three power tests. Regarding pQCT analyses, calf muscle cross-sectional area was on average 7% smaller in the OI group than in controls, after correction for differences in tibia length, but no difference was observed for muscle density (Table 2). Patients with OI type I generated on average 16% less force per unit of muscle cross-sectional area than controls.

The percent differences in force and power between OI patients and controls were computed for all five mechanographic test results, muscle density and muscle cross-section data. Using the percent difference in each parameter as a dependent variable, multiple regression analyses were conducted to determine which factors influenced the difference between OI patients and controls. These analyses showed that the percent difference of all five mechanographic tests as well as for muscle density were independent of gender, age, height z-score, type of mutation (frameshift vs. other mutation) or bisphosphonate treatment

status (data not shown). In contrast, the percent difference in muscle cross-sectional area was positively associated with height z-score (muscle CSA = $0.236 + 5.86(\text{height; z-scores})$; $r^2 = 0.14$; $p = 0.005$).

In the single two-legged jump, 18 patients (33%) had a result above the mean value of the age- and gender-specific reference data [21] (Figure 1). Reference data were not available for the other tests, but comparison of individual results of matched pairs showed that a substantial proportion of patients with OI type I had better results than their age and gender-matched controls (Figure 2).

Stepwise regression analyses were performed to determine factors influencing mechanographic test results. The potential predictive factors included in the stepwise regression analysis model were muscle cross-sectional area, tibia length (surrogate of muscle fibers length), muscle density and disease status (i.e. OI vs. control). These analyses showed that disease status was the only significant predictor of force test results (Table 3). In contrast, the results of power tests were independent of disease status. Calf muscle cross-sectional area and density were significant predictors of single two-legged jump results, whereas power in the heel-rise test was associated with muscle cross-sectional area only. The result of the chair-rise test was correlated only with tibia length.

The average serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in the OI cohort was 69.6 mmol/L (SD: 18.8); 6 patients had a level below 50 mmol/L. Regression analyses showed that the 25-hydroxyvitamin D serum concentration was not significantly associated with any of the muscle function outcomes ($P > 0.11$ for each mechanographic test result).

Discussion

In this study we found that patients with a clinical diagnosis of OI type I and known mutations in the *COL1A1*/*COL1A2* genes produced less force during hopping tests. Results for the three power tests tended to be lower in the OI type I group, although the differences to controls did not achieve statistical

significance for these tests. Regression analyses confirmed these results, as disease status predicted the force test results but not the power test results.

Lower muscle function in OI type I might partly be due to smaller muscle size, but this is probably not the sole explanation for lower muscle force because the maximum force per unit of muscle cross-sectional area, i.e. specific force, was also 16% lower in patients with OI type I than in controls. Specific force is influenced by muscle fiber size and muscle fiber composition [23], and differences in these characteristics may thus contribute to lower muscle force in patients with OI type I. It is not known whether patients with OI type I have abnormalities in muscle fiber composition, but muscle fiber size and composition appeared to be normal in a mouse model of OI type I [5].

The mechanical properties of tendons may also play a role in determining the results of force tests in OI type I. Forces generated by muscle contractions are transmitted to the bones via tendons, which contain abundant amounts of collagen type I [24]. Mutations in collagen type I encoding genes may alter the structural and mechanical properties of tendons. In a model of severe OI, tendons contain an abnormally low amount of collagen type I and are biomechanically compromised [25]. Even though tendon properties do not seem to have been studied systematically in patients with OI type I, joint hyperlaxity is a typical feature of OI. Collagen type I is also present in the extra-cellular matrix surrounding muscle fibers [26], which plays an important role in transmitting muscle force to tendons [27]. More detailed studies on the effect of collagen type I mutations on tendons and muscle extracellular matrix are required to clarify these issues.

In some patients with OI type I low levels of physical activity may have contributed to lower muscle function. Physical activity was not measured in the present study, but some children and adolescents with OI type I do not participate in physical education activities due to fear of fractures [28]. In that respect it is interesting to note that even though patients with OI type I as a group had decreased muscle performance, a substantial proportion of individuals with OI type I had normal results, independently of the putative predictors of muscle function that were assessed in this study. This suggests that these individuals had a better performance due to characteristics that were not captured in the present study, of

which the level of physical activity is an obvious candidate. Nutrition, such as the level of protein intake, also may influence muscle performance. Future studies should therefore capture physical activity and nutritional data in more detail.

It has been previously reported that intravenous bisphosphonate treatment increased isometric grip force in children and adolescents with OI, which was possibly related to decreased bone pain [29, 30]. Therefore, it may at first sight be surprising that no effect of bisphosphonate treatment was observed in the present study. However, we did not evaluate the effect of bisphosphonate in a prospective fashion, but in a retrospective cross-sectional analysis that compared patients with and without history of bisphosphonate treatment. As bisphosphonate treatment is usually used for more severely affected patients [32], it is not surprising that this group of individuals did not have better muscle function than the group without prior exposure to bisphosphonates.

Vitamin D is important for muscle function, and adolescents with very low 25-hydroxyvitamin D serum levels have low performance in mechanographic testing [33]. However, the large majority of the present study participants had 25-hydroxyvitamin D serum concentrations above 50 nmol/L and thus their vitamin D status was deemed adequate [34]. This may explain why we did not observe a relationship between 25-hydroxyvitamin D serum levels and muscle function.

In contrast to peak force, the results of peak power are more equivocal, as group differences did not achieve for any of the power tests. However, all three power tests pointed in the same direction and taken together these results suggest that there is some muscle power deficit in patients with OI type I.

Regarding the reproducibility of mechanography in OI type I, the results presented here are similar to those reported previously in a healthy pediatric population [12]. However, a force decrease was observed between the two test sessions in two of the three force tests. It is possible that fatigue played in role in the decreased muscle force during the second test session [3]. The MDD data nevertheless indicate that the single two-legged jump is sensitive to performance changes, as a change of 3.19 W per kg of body mass,

or 8% of the measured mean, is detectable. For the three force tests, a change of about 10 to 13% of the measured means is required whereas it is of 29% for both the heel-rise and the chair-rise test.

Conclusions

In summary, this study on a group of relatively highly functional children and adolescents with OI type I found deficits in eccentric muscle force which can be partially attributed to smaller muscles. Importantly, however, some patients had entirely normal muscle function. Future studies should address the question whether muscle function in these individuals depends on physical activity levels and whether muscle function in OI type I can be improved by physical activity interventions.

References

- [1] Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC 2011 New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 7: 540-557.
- [2] Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F 2013 Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *J Bone Miner Res* DOI: 10.1002/jbmr.1942.
- [3] Takken T, Terlingen HC, Helders PJ, Pruijs H, Van der Ent CK, Engelbert RH 2004 Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *J Pediatr* 145: 813-818.
- [4] Caudill A, Flanagan A, Hassani S, Graf A, Bajorunaite R, Harris G, Smith P 2010 Ankle strength and functional limitations in children and adolescents with type I osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 22: 288-295.
- [5] Gentry BA, Ferreira JA, McCambridge AJ, Brown M, Phillips CL 2010 Skeletal muscle weakness in osteogenesis imperfecta mice. *Matrix Biol* 29: 638-644.
- [6] Komi PV 1984 Physiological and biomechanical correlates of muscle function: effects of muscle structure and stretch-shortening cycle on force and speed. *Exerc Sport Sci Rev* 12: 81-121.
- [7] Bobbert MF, Gerritsen KG, Litjens MC, Van Soest AJ 1996 Why is countermovement jump height greater than squat jump height? *Med Sci Sports Exerc* 28: 1402-1412.

- [8] Murphy A, Wilson G 1996 Poor correlations between isometric tests and dynamic performance: relationship to muscle activation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73: 353-357.
- [9] Baker D, Wilson G, Carlyon B 1994 Generality versus specificity: a comparison of dynamic and isometric measures of strength and speed-strength. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 68: 350-355.
- [10] Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D, Runge M 2004 Reproducibility of the jumping mechanography as a test of mechanical power output in physically competent adult and elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 52: 128-131.
- [11] Runge M, Rittweger J, Russo CR, Schiessl H, Felsenberg D 2004 Is muscle power output a key factor in the age-related decline in physical performance? A comparison of muscle cross section, chair-rising test and jumping power. *Clin Physiol Funct Imaging* 24: 335-340.
- [12] Veilleux LN, Rauch F 2010 Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 10: 256-266.
- [13] Veilleux LN, Rauch F, Lemay M, Ballaz L 2012 Agreement between vertical ground reaction force and ground reaction force vector in five common clinical tests. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 12: 219-223.
- [14] Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R 2000 Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* 89: 104-110.
- [15] Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL 2002 Centers for Disease Control and

- Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 109: 45-60.
- [16] Veilleux LN, Cheung MS, Ben Amor M, Rauch F 2012 Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E1492-1498.
- [17] Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, Schmidt F, Newitt D, Majumdar S, Schiessl H, Felsenberg D 2000 Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 27: 319-326.
- [18] Enoka RM, Fuglevand AJ 2001 Motor unit physiology: Some unresolved issues. *Muscle Nerve* 24: 4-17.
- [19] McGraw KO, Wong SP 1996 Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1: 30-46.
- [20] Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research : applications to practice*. Upper Saddle River, N.J.: Pearson/Prentice Hall, 2009.
- [21] Fricke O, Weidler J, Tuttlewski B, Schoenau E 2006 Mechanography--a new device for the assessment of muscle function in pediatrics. *Pediatr Res* 59: 46-49.
- [22] Graf A, Hassani S, Krzak J, Caudill A, Flanagan A, Bajorunaite R, Harris G, Smith P 2009 Gait characteristics and functional assessment of children with type I osteogenesis imperfecta. *J Orthop Res* 27: 1182-1190.
- [23] Barbat-Artigas S, Rolland Y, Zamboni M, Aubertin-Leheudre M 2012 How to Assess Functional Status: A New Muscle Quality Index. *J Nutr Health Aging* 16: 67-77.

- [24] Misof K, Landis WJ, Klaushofer K, Fratzl P 1997 Collagen from the osteogenesis imperfecta mouse model (oim) shows reduced resistance against tensile stress. *J Clin Invest* 100: 40-45.
- [25] Sims TJ, Miles CA, Bailey AJ, Camacho NP 2003 Properties of collagen in OIM mouse tissues. *Connect Tissue Res* 44 Suppl 1: 202-205.
- [26] Gillies AR, Lieber RL 2011 Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve* 44: 318-331.
- [27] Huijing PA 1999 Muscle as a collagen fiber reinforced composite: a review of force transmission in muscle and whole limb. *J Biomech* 32: 329-345.
- [28] Van Brussel M, Takken T, Uiterwaal CS, Puijls HJ, Van der Net J, Helders PJ, Engelbert RH 2008 Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 152: 111-116.
- [29] Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, Glorieux FH 2003 Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: e601-603.
- [30] Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH 2006 Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 148: 456-460.
- [31] Hoggarth CR, Bennett R, Daley-Yates PT 1991 The pharmacokinetics and distribution of pamidronate for a range of doses in the mouse. *Calcif Tissue Int* 49: 416-420.
- [32] Rauch F, Glorieux FH 2004 Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 363: 1377-1385.

- [33] Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, Mughal Z 2009 Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 559-563.
- [34] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA 2011 The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 53-58.
- [35] Langlois K, Greene-Finestone L, Little J, Hidioglou N, Whiting S 2010 Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep* 21: 47-55.

Figure legends

Figure 1. Individual results for the single two-legged jump in patients with OI type I (females in the upper panel, males in the lower panel) compared to age- and sex-specific reference data. Solid lines represent the average values of the reference data; the dashed lines represent one standard deviation above and below the mean value. White dots are for patients who did not have a history of bisphosphonate treatment. Black dots represent patients who had received bisphosphonates.

Figure 2. Percentage of patients with OI type I who had mechanographic test results that were better than those of matched controls. M1LH: multiple one-legged hopping; M2LH: multiple two-legged hopping; S2LJ: single two-legged jump; HRT: heel-rise test; CRT: chair-rise test.

1 Table 1. Reproducibility of mechanography tests in 15 individuals with OI type I.

	Session 1	Session 2	% Δ	P	CV (%)	ICC(C, 1) (95% CI)	MDD ^c
<i>Force tests (Peak Force per Body Weight)</i>							
Multiple Two-Leg Hopping	4.22 (0.48)	4.01 (0.47)	-5.2	0.009	5.7	0.84 (0.60 - 0.94)	0.53
Multiple One-Leg Hopping - Right ^a	2.60 (0.23)	2.55 (0.28)	-1.9	0.14	3.3	0.84 (0.65 - 0.96)	0.27
Multiple One-Leg Hopping - Left ^b	2.60 (0.30)	2.51 (0.27)	-3.6	0.04	4.3	0.84 (0.70 - 0.96)	0.31
<i>Power tests (Peak Power per Body Mass, W/kg)</i>							
Single Two-Legged Jump	39.6 (7.7)	39.0 (7.8)	-1.6	0.18	3.1	0.98 (0.93 - 0.99)	3.19
Heel-Rise Test	5.52 (1.17)	5.51 (1.39)	-0.1	0.98	10.7	0.78 (0.47 - 0.92)	1.62
Chair-Rise Test	12.3 (3.4)	11.5 (3.4)	-0.8	0.09	10.5	0.87 (0.66 - 0.95)	3.40

2

3 Results for Session 1 and 2 are given as mean (SD). Abbreviations: CV: Coefficient of variation. ICC: Intraclass correlation
 4 coefficient. CI: Confidence interval. MDD: Minimal detectable difference.

5 ^a, n = 14; ^b, n = 13 (one and two participants unable to perform the multiple one-legged hopping on the right and left leg,
 6 respectively); ^c, MDD is given in the unit of the measurement; it represents the smallest intraindividual change that can be
 7 detected, given the variability of the measure.

1 Table 2. Comparison of results between patients with OI type I and control participants.

	OI type I (n = 54)	Controls (n = 54)	$\Delta\%$	P	Test result OI > matched control
Gender (male/female)	20/34	20/34			
Age (years)	12.5 (4.2)	12.6 (4.6)		0.72	
Height (z-score)	-0.98 (1.44)	0.11 (1.32)		<0.001	
Weight (z-score)	-0.56 (1.58)	0.42 (1.08)		0.001	
Tibia Length (mm)	342 (53)	344 (58)	-1	0.72	22 (41%)
<i>Peripheral quantitative computed tomography</i>					
Muscle Cross-Sectional Area (mm ²) ^a	4366 (1485)	4709 (1591)	-7	0.04	20 (37%)
Muscle Density (mg/mm ³)	72.7 (2.6)	72.0 (2.5)	1	0.21	35 (65%)
<i>Force tests (Peak Force per Body Weight)</i>					
Multiple One-Legged Hopping-Left Leg	2.56 (0.32)	2.85 (0.38)	-10	<0.001	12 (22%)
Multiple One-Legged Hopping-Right Leg	2.55 (0.33)	2.86 (0.39)	-10	<0.001	8 (15%)
Multiple Two-Legged Hopping	3.81 (0.99)	4.25 (0.80)	-10	0.008	19 (35%)
Peak force ^b / Muscle Cross-Sectional Area (N/cm ²)	16.1 (3.3)	19.2 (4.2)	-16	<0.001	11 (20%)
<i>Power tests (Peak Power per Body Mass, W/kg)</i>					
Single Two-Legged Jump	37.2 (9.1)	39.7 (8.7)	-6	0.05	23 (43%)
Heel-Rise Test ^c	5.21 (1.50)	5.87 (2.00)	-11	0.06	26 (48%)
Chair-Rise Test ^c	11.9 (3.6)	13.0 (3.7)	-8	0.09	19 (35%)

2

3 Results are given as mean (SD). ^aValues adjusted for tibia length; ^bDuring the multiple two-legged hopping test; ^cData of two OI

4 patients had to be removed because of invalid data acquisition.

1 Table 3. Predictors of mechanographic tests results

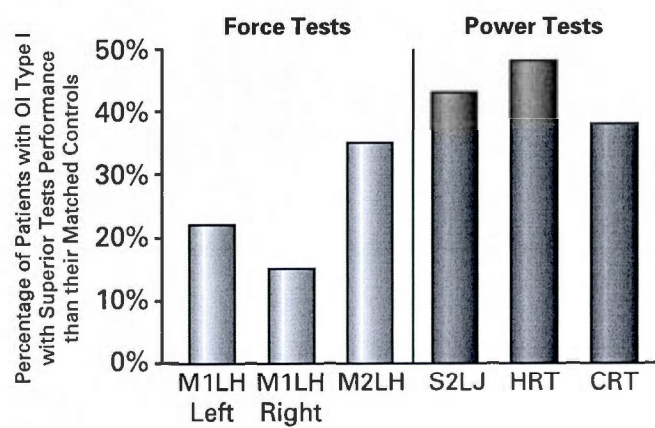
	Regression Equation (n = 54)	r ²	P
<i>Force Tests (Peak Force per Body Weight)</i>			
Multiple Two-Legged Hopping	4.28 – 0.463 x Disease Status (0,1)	0.06	0.01
Multiple One-Legged Hopping-Left Leg	2.90 – 0.460 x Disease Status (0,1)	0.27	<0.001
Multiple One-Legged Hopping-Right Leg	2.89 – 0.507 x Disease Status (0,1)	0.26	<0.001
<i>Power Tests (Peak Power per Body Mass, W/kg)</i>			
Single Two-Legged Jump	24.0 + 0.003 x Muscle CSA (mm ²) + 0.933 x Muscle Density (mg/mm ³)	0.40	<0.001
Heel-Rise Test ^a	3.20 + 0.001 x Muscle CSA (mm ²)	0.19	<0.001
Chair-Rise Test ^a	3.37 + 0.026 x Tibia Length (mm)	0.14	<0.001

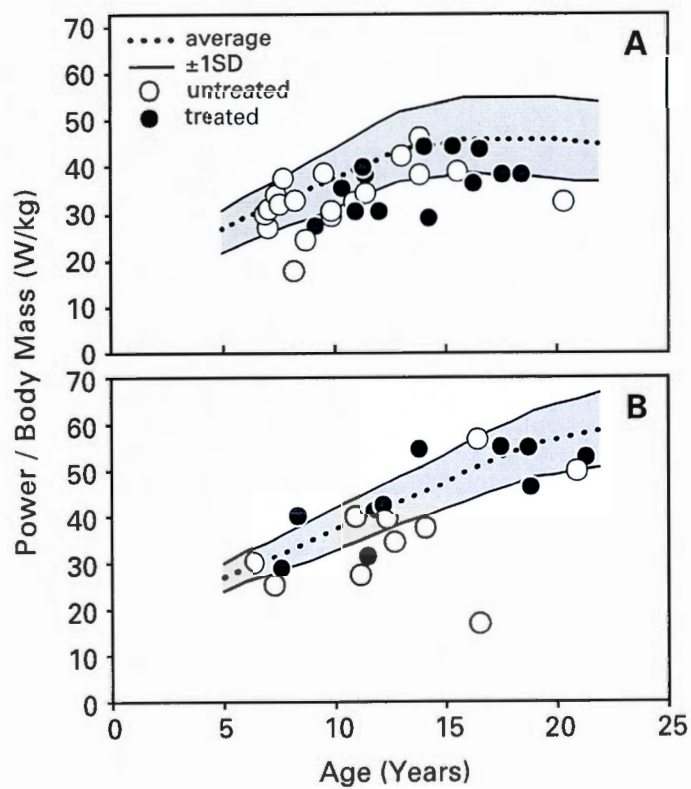
2

3 The predictive factors included in the stepwise regression analysis model were muscle cross-sectional area, tibia length
 4 (surrogate of muscle fibers length), muscle density and disease status. Abbreviation: CSA : Cross-sectional area

5 ^aData of two OI patients had to be removed because of invalid data acquisition.

6





APPENDICE C

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



Shriners Hospitals
for Children®

**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT PARENTAL
POUR LA PARTICIPATION À UN PROJET DE RECHERCHE**

**Titre du projet : L'interaction des os et des muscles chez les patients atteints
d'ostéogenèse imparfaite de type I (Étude II)**

Chercheur : F. Rauch, MD

Co chercheurs : L.-N. Veilleux, PhD; M. Lemay, PhD; A. Pouliot-Laforte, BSc

Institution : Hôpital Shriners pour enfants

Nom du patient : _____

1. QUEL EST LE SUJET DE LA RECHERCHE ?

1.1 Pourquoi faisons-nous ce projet ?

Les personnes atteintes d'ostéogenèse imparfaite (OI) de type I ont une fragilité osseuse plus importante que les autres individus. Cette limite peut nuire à la pratique d'activité physique en raison de la peur des fractures et des périodes d'immobilisation qui en découlent. Incidemment, un manque d'activité physique peut accroître la fragilité osseuse et amener une faiblesse musculaire.

L'objectif de la présente recherche est de déterminer si le protocole proposé permet d'évaluer le type d'activité physique (petit ou grand impact) pratiqué par les personnes atteintes d'OI

sur une base hebdomadaire. Dans cette étude, nous planifions d'examiner 25 enfants, adolescents et jeunes d'adultes atteints d'OI de type I.

1.2 Invitation

Votre enfant a été invité à joindre le projet de recherche puisqu'il ou elle est atteint(e) d'OI de type I. Il est important de lire les pages qui suivent puisqu'on y mentionne les raisons justifiant la mise sur pied de ce projet ainsi que la façon dont celui-ci sera réalisé. De plus, les risques reliés au projet y sont décrits. Si quoi que ce soit ne semble pas clair, n'hésitez surtout pas à poser des questions. Vous serez ainsi en mesure de prendre une décision éclairée quant à la participation de votre enfant.

2. QUE VA-T-IL SE PASSER SI MON ENFANT PARTICIPE AU PROJET ?

2.1 Quels tests seront réalisés?

- A. Le test de mécanographie du saut est le même test que votre enfant a réalisé dans l'étude I. Nous lui demanderont de réaliser différents types de sauts (par exemple sauter avec un élan) et se lever (par exemple se lever d'une chaise) sur une plateforme de force. Ces tests mesurent la fonction musculaire.
- B. Le test de contrôle postural consiste à rester debout pour une période de 40 secondes sur une plateforme de force. Votre enfant devra rester debout en ayant les yeux ouverts et ensuite en ayant les yeux fermés. Ce test nous permet de mesurer l'équilibre.
- C. Mesure de l'activité physique. Un accéléromètre (petit appareil) placé à la taille est requis pour ce test. L'accéléromètre doit être porté sur une période de 7 jours consécutifs. Cet appareil va mesurer le niveau d'activité physique de votre enfant. Nous vous demandons aussi d'aider votre enfant à remplir un questionnaire sur ses activités de la journée, chaque soir avant qu'il (elle) se couche.

2.2 Qui effectuera ces tests ?

Le test de mécanographie du saut et le test d'équilibre seront dirigés par le Dr. Veilleux, qui a une grande expérience avec de tels tests.

2.3 Où auront lieu ces tests ?

Les tests de mécanographie du saut et de contrôle postural seront effectués à l'Hôpital Shriners. La mesure de l'activité physique sera faite à la maison.

2.4 Combien de temps cela va-t-il prendre?

La participation de votre enfant à cette étude exige au préalable de prendre part à l'étude I. Dans ce projet (étude II), les mêmes tests de sauts que dans l'étude I seront effectués. Pour éviter la fatigue, les tests de sauts seront réalisés à deux heures d'intervalle.

Durant la visite de votre enfant à l'hôpital, les différents tests effectués devraient prendre environ 45 minutes :

- 30 minutes pour le test de saut;
- 15 minutes pour le test d'équilibre.

À la maison, vous devriez avoir à y consacrer une quinzaine de minutes par jour :

- Quelques minutes à chacune des 7 journées pour installer et enlever l'accéléromètre;
- 10 minutes à chacune des 7 journées pour aider votre enfant à remplir le questionnaire sur l'activité physique.

3. EST-CE QUE DES ÉCHANTILLONS SERONT PRÉLEVÉS ?

Nous ne prélèverons aucun échantillon de sang, d'urine ou autres lors de cette étude.

4. CETTE ÉTUDE VA-T-ELLE AIDER MON ENFANT ?

Nous ne pouvons rien vous promettre quant aux bénéfices personnels que votre enfant retirera de cette étude. Cependant, nous espérons que les résultats de ce projet nous aideront à prodiguer de meilleurs traitements aux enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite.

5. ALLONS-NOUS RECEVOIR UNE COMPENSATION ?

Aucune forme de compensation ne sera remise à vous ou votre enfant pour de sa participation à ce projet de recherche. De plus, aucun frais additionnel ne s'ajoutera à sa participation.

6. CETTE ÉTUDE COMPORTE-ELLE DES RISQUES POUR MON ENFANT ?

Il est reconnu que les personnes atteintes d'OI sont plus exposées aux fractures puisque leurs os se cassent plus facilement. Les tests de saut comportent un certain risque de blessures. Si vous ou votre enfant n'êtes pas à l'aise avec l'un des tests, vous pouvez passer au suivant.

7. QUELS SONT NOS DROITS ?

Vous et votre enfant avez des droits qui se doivent d'être respectés. En premier lieu, sentez-vous à l'aise, à tout moment, de poser des questions aux chercheurs ou encore à votre médecin. De plus, vous avez le droit de refuser de participer à cette étude. Si vous décidez de ne pas prendre part à l'étude, sachez que vous et votre enfant ne perdrez aucun des avantages dont vous bénéficiez aux Hôpitaux Shriners pour Enfants. Vous avez aussi le droit de mettre fin à votre participation à l'étude, et ce à tout moment. Encore une fois, vous ne serez pas pénalisés de quelque façon que ce soit ni ne perdrez aucun des avantages auxquels vous avez droit.

8. QUI PEUT VOIR LES RÉSULTATS DE MON ENFANT ?

Les renseignements personnels recueillis lors de la présente étude resteront confidentiels et seront en sécurité, tel qu'exigé par la loi, ce qui signifie que :

- Le nom de votre enfant ne sera pas mentionné dans les rapports de l'étude;
- Le mois et l'année de sa naissance ne seront utilisés que pour confirmer que votre enfant a l'âge exigé pour participer à l'étude;
- Tous les renseignements concernant votre enfant seront identifiées seulement par un code et par des initiales;
- Les renseignements permettant l'identification (c'est-à-dire le nom, l'adresse, la date de naissance, etc.) seront conservés en lieu sûr par le chercheur et son personnel et ne seront accessibles que par ces derniers.

Toutes les données relatives à l'étude seront conservées par le responsable de l'étude pour une période minimale de 7 ans.

Les représentants des corps suivants pourraient consulter le dossier de votre enfant et avoir accès aux renseignements concernant l'étude pour en assurer la qualité et en analyser les résultats :

- Comité d'éthique de la Faculté de médecine de l'Université McGill

— Santé Canada

Les résultats de cette étude pourraient être publiés dans des journaux scientifiques ou communiqués lors de conférences. Toutefois, aucun renseignement permettant d'identifier votre enfant ne sera publié.

Vous et votre enfant pouvez à tout moment retirer votre formulaire de consentement de la banque de données en avisant le chercheur principal. Si vous retirez votre consentement, le chercheur et son personnel n'utiliseront pas les renseignements médicaux votre enfant dans le cadre de l'étude.

9. EST-CE QUE JE PEUX Y PENSER ?

Il n'en revient qu'à vous de décider si vous voulez ou non que votre enfant participe au projet de recherche. Vous pouvez prendre le temps d'y penser et en discuter avec une autre personne, comme votre médecin de famille, ou encore avec vos amis et votre famille. Si vous et votre enfant décidez de prendre part à l'étude et que vous changez d'avis par la suite, personne ne vous en tiendra rigueur. Si vous voulez que votre enfant se retire de l'étude une fois les tests réalisés, nous allons simplement supprimer ses données.

10. À QUI PUIS-JE M'ADRESSER SI J'AI PLUS DE QUESTIONS ?

Pour en savoir plus au sujet de ce projet, vous pouvez communiquer avec le Dr. Frank Rauch, chercheur principal, ou encore avec le Dr. Louis-Nicolas Veilleux, stagiaire postdoctoral, au numéro suivant : (514) 282-7175.

Vous pouvez également communiquer avec Mario Rinaldi (infirmier au département pour les patients en clinique externe aux Hôpitaux Shriners) au (514) 842-4464 si vous avez des questions concernant la recherche ou encore concernant les droits de votre enfant en tant que participant à la recherche. M. Rinaldi agira en tant que représentant des patients dans cette étude.

11. MOT DE LA FIN : CONSCIENCE, LIBERTÉ, QUESTIONS

Je suis conscient(e) que la participation de mon enfant à cette étude est volontaire et après réflexion, j'autorise sa participation à ce projet de recherche. En signant ce formulaire de consentement, je ne me départis pas de mes droits légaux.

12. SIGNATURE, NOM, DATE

Je consens que mon enfant participe à ce projet de recherche :

Prénom : _____	Nom : _____
Signature : _____	Date : _____

Signature de la personne qui obtient le consentement :

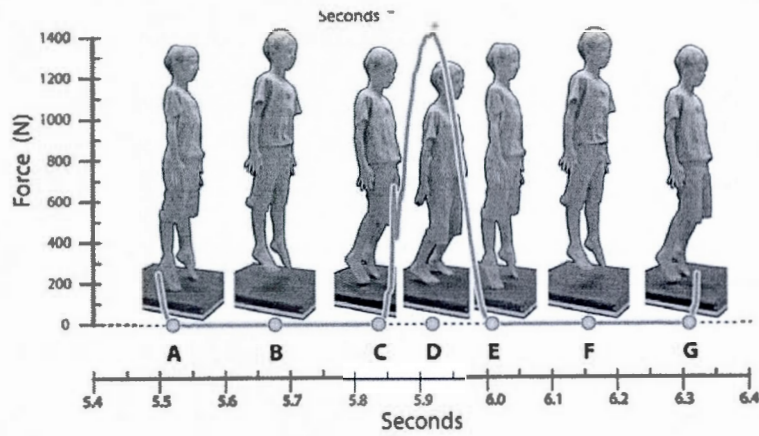
Le projet de recherche, de même que les conditions de participation, ont été décrits au participant. Un membre de l'équipe de recherche a répondu aux questions et expliqué que la participation était faite sur une base volontaire et n'engageait aucun frais.	
Prénom : _____	Nom : _____
Signature : _____	Date : _____

Un exemplaire du formulaire de consentement doit être remis aux parents ou aux tuteurs légaux.

APPENDICE D

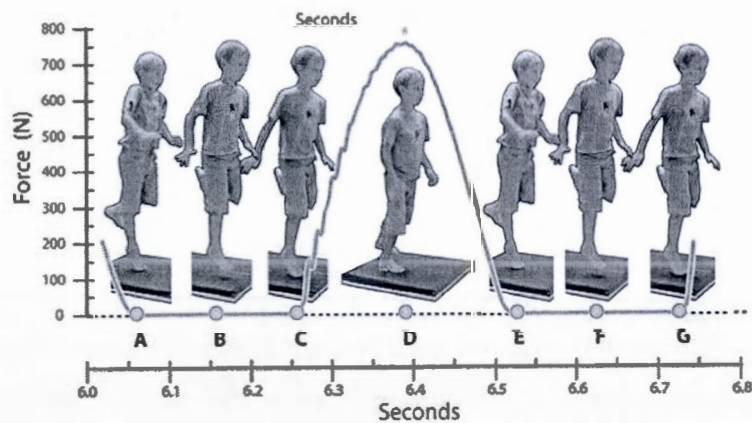
DESCRIPTION DES SAUTS

Figure D.1 Sautillement multiple à deux jambes



Une série de dix sautilllements sur la pointe des pieds. Les talons ne touchent pas le sol et les genoux sont droits. La figure démontre les phases du mouvement correspondant à la courbe de la force en fonction du temps.

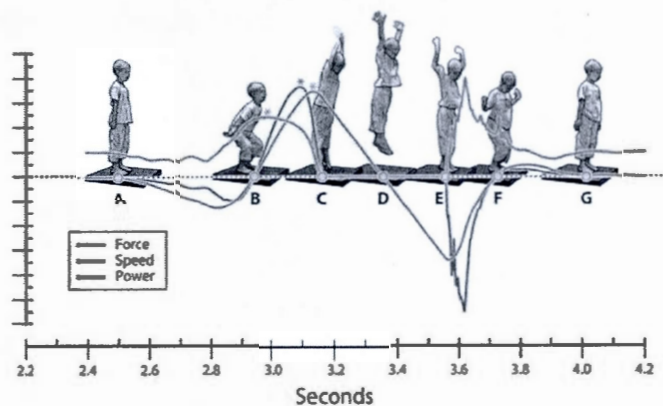
Figure D.2 Sautillement multiple à une jambe



Une série de dix sautillements sur une jambe. Les sautillements se font sur la pointe des pieds, le talon ne doit pas toucher le sol et le genou doit rester droit. La figure démontre les phases du mouvement correspondant à la courbe de la force en fonction du temps.

Le but de ces deux tests est de sauter le plus haut possible pour générer un maximum de force de réaction au sol. Ces tests permettent d'évaluer la force maximale à laquelle le tibia est exposé (Veilleux and Rauch 2010).

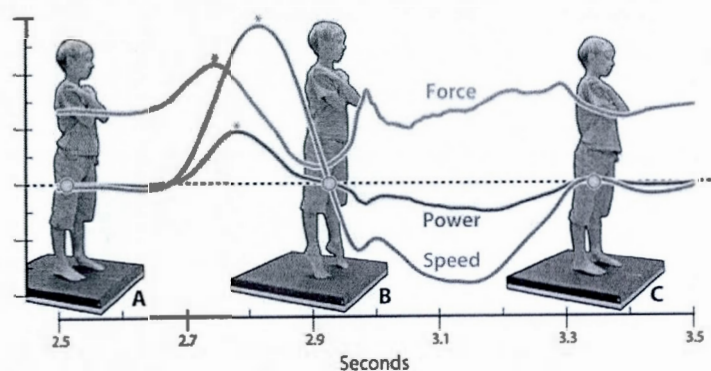
Figure D.3 Saut simple à deux jambes



Un saut avec élan en décollant les deux pieds du sol simultanément. Les bras peuvent être utilisés pour se donner un élan. La figure démontre les phases du mouvement correspondant aux courbes de force, de vitesse et de puissance en fonction du temps.

Le but est de sauter le plus haut possible. La puissance musculaire, la coordination, l'équilibre et la technique de saut sont des facteurs pouvant influencer les résultats de ce test (Veilleux and Rauch 2010).

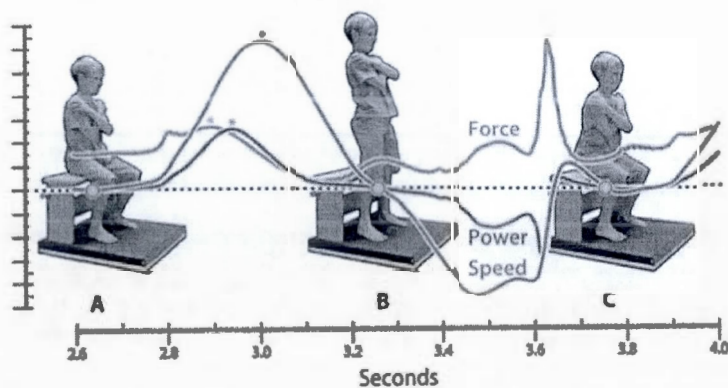
Figure D.4 Se lever sur les orteils



Un essai est composé de cinq levées sur la pointe des pieds en gardant les genoux droits. Les bras sont croisés sur la poitrine et les mains sont sur les épaules. La figure démontre les phases du mouvement correspondant aux courbes de force, de vitesse et de puissance en fonction du temps.

Le but est de réaliser l'essai le plus rapidement possible. Ce test mesure la puissance et il peut être utilisé chez des patients ne pouvant pas sauter (Veilleux and Rauch 2010).

Figure D.5 Se lever d'une chaise



Un banc est installé sur la plateforme de force. Un essai consiste à cinq levées. La position de départ est assise en ayant les pieds au sol. Les bras sont croisés sur la poitrine et les mains sont sur les épaules. La figure démontre les phases du mouvement correspondant aux courbes de force, de vitesse et de puissance en fonction du temps.

Le but est de compléter le test le plus rapidement possible. Encore une fois, ce test peut être utilisé chez des patients ne pouvant pas sauter (Veilleux and Rauch 2010).

APPENDICE E

DOCUMENTS DISTRIBUÉS AUX PARTICIPANTS

E.1 Questionnaire Bouchard

Questionnaire sur l'activité physique de l'enfant

Code du participant : _____

Début du port de l'accéléromètre: _____ h _____

Fin du port de l'accéléromètre: _____ h _____

Périodes de la journée où l'accéléromètre a été enlevé (ex: 10h00-16h00):

_____ ; _____ ; _____

Pourquoi? _____

Qui a rempli le questionnaire/tableau? Enfant et son père ☐ Enfant et sa mère ☐

(Encerchez le jour) Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

Date : ____ / ____ / ____

Minute Heure	0-15	16-30	01-45	46-60
0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				

Instructions

Entrez la valeur 1 à 9 correspondant à l'activité qui domine chaque période de 15 minutes. Suivez le Tableau I ci-dessous. Si l'activité n'est pas mentionnée dans le Tableau I, écrivez la valeur de 1 à 9 qui s'approche le plus à l'intensité de l'activité en question. En cas de doute, notez et rapportez votre question lors de votre prochaine visite au laboratoire où l'un des chercheurs vous aidera à bien classer l'activité. Finalement, les chercheurs pourront vous demander quelques questions sur les activités physiques de votre enfant afin de s'assurer que les activités rapportées sont bien catégorisées.

Tableau I. Tableau des activités et des valeurs catégoriques reliées aux activités.

Valeur catégorique	Exemples d'activités
1	Dormir, siesta.
2	Position assise: manger, écouter de la musique, écrire, etc.
3	Activité légère debout : lavage, rasage, peigner les cheveux, cuisiner, etc.
4	Marche lente (<4 km/h), conduire, s'habiller, prendre une douche, etc.
5	Travail manuel léger : balayage du plancher, lavage des vitres, conduire un camion, peinture, diverses corvées, marche de 4 à 6 km/h.
6	Activités de loisir et sports de loisir : baseball, golf, volley-ball, canoë-kayak, tir à l'arc, bowling, bicyclette (<10 km/h), ping-pong, divers jeux de loisirs à l'école, etc.
7	Travail manuel à un rythme modéré: couper du bois, pelleter la neige, charger et décharger des marchandises, etc.
8	Activités de loisir et de sport (non compétitives) d'intensité plus fortes: canoë-kayak (5 à 8 km/h), vélo (>15km/h), danse, ski, badminton, gymnastique, natation, tennis, monter à cheval, marche à pied (>6 km/h), etc.
9	Travail manuel intense, des activités à forte intensité ou des sports compétitifs: port de charges lourdes, jogging ou course (>9 km/h), raquetball, badminton, natation, tennis, ski de fond (>8 km/h), randonnée, alpinisme, soccer, water-polo, handball européen, etc.

E.2 Rappels importants concernant l'accéléromètre

- Comment positionner l'accéléromètre?
Le bouton noir qui se trouve sur l'accéléromètre doit toujours être vers le haut de l'appareil.
- Comment l'installer l'accéléromètre?
Il faut positionner l'accéléromètre à la ceinture. L'accéléromètre doit être mis du côté droit. L'appareil doit être à la hauteur de la crête iliaque et légèrement à l'arrière de celle-ci. L'appareil doit être mis directement sur la peau. L'accéléromètre devra être sensiblement mis au même endroit journée après journée.
- Points importants :
Ne pas mettre l'accéléromètre dans l'eau (par exemple; natation, douche, bain, etc.)
Il faut porter l'accéléromètre du lever au coucher.
L'accéléromètre devra être porté pour un minimum de 7 jours.
- Questionnaire sur l'activité physique
Il est important de bien lire la feuille d'instruction et de s'y référer en cas de doute.
Il est important de bien noter les périodes de temps où l'accéléromètre a été enlevé durant la journée.

Nous vous demandons de noter les heures des cours d'éducation physique sur le questionnaire même si l'enfant n'a pas enlevé l'accéléromètre durant ces périodes.

**SVP RETOURNEZ L'ACCÉLÉROMÈTRE ET LES FEUILLES DU
QUESTIONNAIRE SUR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS L'ENVELOPPE
AFFRANCHIE QUE VOUS AVEZ REÇUE**

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION!

SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS, N'HÉSITEZ PAS À NOUS CONTACTER :

ANNIE POULIOT

apouliotlaforte@shriners.mcgill.ca

(514) 282-7175

APPENDICE F

FORMULAIRE DE SUIVI DES PARTICIPANTS

Étude 1

Étude 2

Numéro d'identification du participant : _____ Date : jj-mm-aaaa

Numéro d'hôpital du patient : _____ Initiales : _____

Date de naissance : jj-mm-aaaa Âge : _____ Sexe : M ☐ F ☐Date du 1^{er} contact avec le participant : jj-mm-aaaa Heure : hh:mm:ssLe participant a été contacté dans un délai raisonnable par : moyen de communication utiliséDate où le formulaire de consentement a été remis aux participants. Il a été expliqué et les questions ont été répondues : jj-mm-aaaa Heure : hh:mm:ssDate de la signature du formulaire de consentement : jj-mm-aaaa Heure : hh:mm:ssDate des tests : jj-mm-aaaa Heure : hh:mm:ss

CRITÈRES D'EXCLUSION

Une fracture ou une chirurgie aux membres inférieurs récente (≤ 12 mois)Non : ☐ Oui : ☐ Date : jj-mm-aaaa

RÉSULTATS CLINIQUES

Taille : _____ cm Masse : _____ kg

Jambe dominante : droite/gauche

Médication : oui non

pQCT tibia (4, 14, 38, 66 %) Date : jj-mm-aaaaTESTS RÉALISÉS (Date : jj-mm-aaaa Heure : hh:mm:ss)*Sauts*

	Essai 1	Essai 2
Sautillements multiples à deux jambes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sautillements multiples à une jambe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saut simple à deux jambes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se lever sur les orteils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se lever d'une chaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'accéléromètre a-t-il été porté?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Contrôle postural*Yeux ouverts : ☐ Date : jj-mm-aaaaYeux fermés : ☐ Date : jj-mm-aaaa*Accéléromètre*Donné : ☐ Date : jj-mm-aaaaReçu : ☐ Date : jj-mm-aaaa*Questionnaire Bouchard*Donné : ☐ Date : jj-mm-aaaaReçu : ☐ Date : jj-mm-aaaa*Suivi téléphonique*Jour 1 : ☐ Date : jj-mm-aaaaJour 4 : ☐ Date : jj-mm-aaaaJour 7 : ☐ Date : jj-mm-aaaa

Autre (précisez) : _____

COMMENTAIRES :

Qui a rempli ce formulaire : _____

Date : _____

APPENDICE G

CONFIRMATION DE SOUMISSION DE L'ARTICLE

PHYSICAL ACTIVITY AND MUSCLE FUNCTION IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS WITH OSTEOPENIA TYPE I

06/12/13

Gmail - Submission Confirmation



Submission Confirmation

1 message

Research in Developmental Disabilities

6 décembre 2013 14:40

À :

Dear Ms. Annie Pouliot,

Your submission entitled "Physical activity and muscle function in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta type I" has been received by Research in Developmental Disabilities

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ridd/>.

Your username is:

If you need to retrieve password details, please go to:

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Research in Developmental Disabilities

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives

APPENDICE H

ARTICLE

VALIDITY OF AN ACCELEROMETER AS A VERTICAL GROUND REACTION
FORCE MEASURING DEVICE IN HEALTHY CHILDREN AND ADOLESCENTS AND
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OSTEOPENIA TYPE I

Pouliot-Laforte, A., Veilleux, L-N., Rauch, F., Lemay, M.

**Validity of an accelerometer as a vertical ground reaction force measuring device
in healthy children and adolescents and in children and adolescents with osteogenesis
imperfecta type I**

Annie Pouliot-Laforte (1, 2, 3)*, Louis-Nicolas Veilleux (1, 2)*, Frank Rauch (1) and
Martin Lemay (2,3)

(1) Shriners Hospital for Children®-Canada and Departement of Pediatrics, McGill
University, Montréal, Québec, Canada

(2) Marie Enfant Rehabilitation Center, Sainte-Justine University Hospital Research Center,
Montréal, Québec, Canada

(3) Department of Kinanthropology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec,
Canada

***Authors contributed equally to the production of the manuscript**

Key words: vertical ground reaction forces, agreement, osteogenesis imperfecta, healthy
children and adolescents

Word count: (2450/3500 max)

Corresponding author: Louis-Nicolas Veilleux, Shriners Hospital for Children, 1529 Cedar
Avenue, Montréal, Québec, Canada H3G 1A6. Tel.: +1-514-282-7175; Fax: +1-514-842-
5581; E-mail: lnveilleux@shriners.mcgill.ca

Abstract

Accelerometers have been shown to be valid tools to measure energy expenditure in free living conditions. However, their validity remains to be established with regard to the measure of vertical ground reaction forces (vGRFs). Given the relation existing between vGRFs and bone strength, it becomes relevant to measure these forces especially in the context of a bone disorder accompanied with muscle weakness such as in osteogenesis imperfecta type I (OI type I). The purpose of the present study was to assess the validity of vGRFs measurements derived from raw accelerometer. Fourteen children and adolescents with a diagnosis of OI type I (age range: 7 to 21; mean age [SD]: 14.1 [4.8] years; 5 males) and fourteen healthy children and adolescents (age range: 6 to 21; mean age [SD]: 12.5 [4.2] years; 5 males) performed three repetitions of five different tests on a ground reaction force plate in the following order: multiple two-legged hopping, multiple one-legged hopping, single two-legged jump, heel-rise test and chair-rise test. Jumps and rises outcomes were measured simultaneously with the ground reaction force plate and an accelerometer. Pearson correlation coefficients were over 0.96 ($p \leq 0.001$) for the five tests. The limits of agreement represented between 17 and 31% of the average peak force measured by both devices. The accelerometer is a promising tool to assess ground reaction forces in everyday life settings and has been shown to be sufficiently sensitive to detect muscular weakness in children and adolescent with OI type I.

Introduction

Accelerometers have become increasingly popular to assess physical activity in free-living conditions. The system is often used to estimate the energy expenditure and has been extensively validated in this respect (Crouter et al., 2003; Ekelund et al., 2001; Nilsson et al., 2008; Puyau et al., 2002). However, the accelerometer remains little investigated with regard to measuring vertical ground reaction forces (vGRF). Measuring this parameter is important as it relates to the mechanical loading of the skeleton which strongly influences bone development and maintenance (Rauch and Schoenau, 2001).

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder characterized by low bone mass and increased bone fragility that is usually caused by mutations in one of the two genes that encode collagen type I, *COL1A1* and *COL1A2* (Forlino et al., 2011). OI type I is the mildest and most common form of the disorder (Ben Amor et al., 2013). Children and adolescents with OI type I typically have few functional limitations but sometimes have muscular weakness of unclear etiology (Engelbert et al., 1999; Takken et al., 2004; Veilleux et al., 2013). OI type I is thus a disorder where more details on muscle function are required. For larger studies it would be desirable to be able to use a simple device like an accelerometer to assess vGRF.

vGRF can be easily estimated from raw acceleration profiles through the second Newtonian law of motion ($\text{Force} = \text{mass} \times \text{acceleration}$). Therefore, in addition to quantifying energy expenditure, accelerometers could be used as a ground reaction force measuring device in free living condition. Relationships between counts (a common accelerometer outcome variable) and vGRF measured by a ground reaction force plate have been investigated (Garcia et al., 2004; Janz et al., 2003; Rowlands and Stiles, 2012) but the definition of

'counts' varies between accelerometer brand and the relationships are task-specific (Janz et al., 2003). It appears that comparing vGRF measured by a force plate to vGRF derived from the raw vertical acceleration data recorded by an accelerometer has not yet been investigated.

The goal of this study was to assess the validity of vGRF measurements derived from raw accelerometer data in healthy children and adolescents and in children and adolescents with OI type I. Participants performed five different jump and rise manoeuvres on a portable force platform while wearing an accelerometer. The selected tests represent movements that occur in everyday life and that have been validated in healthy children and adults (Veilleux and Rauch, 2010). Raw acceleration data from accelerometers were transformed into vGRF and compared to vGRF measured by the force platform.

Participants and Methods

Study population

Fourteen children and adolescents with a diagnosis of OI type I (age range: 7 to 21; mean age [SD]: 14.1 [4.8] years; 5 males) took part in this study. Patients were recruited at the Shriners Hospital for Children in Montreal. Patients were excluded if they had any fracture or surgery in the lower limb in the past twelve months. Fourteen healthy children and adolescents (age range: 6 to 21; mean age [SD]: 12.5 [4.2] years; 5 males) also took part in this study. Healthy participants were recruited among unaffected siblings of patients (i.e., not presenting clinical signs of OI), and children of hospital employees. This study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine of McGill University. Informed

consent was provided by participants or, in minors, by their parents. Assent was provided by participants aged 7 to 17 years.

Measurement equipment

Accelerometer. The GT3X+ accelerometer (ActigraphTM, LLC, Pensacola, FL, USA) measure acceleration in three dimensions (vertical, antero-posterior and medio-lateral). The GT3X+ weighs 19 g and its dimensions are 4.6 cm (height) X 3.3 cm (width) X 1.5 cm (thick). The acceleration data is sampled by a 12 bit analog to digital converter at rates ranging from 30Hz to 100Hz and stored in a raw, non-filtered format in the units of gravity (G's). The largest acceleration detectable by the device is 6 G. In this study, the data were recorded at a frequency of 60 Hz and were downloaded in raw format to a laptop with the Actilife 6.0 software through a USB cable. The reason for this low acquisition frequency is that the ultimate goal of this procedure is to collect data over a long period (7 days) to assess everyday behavior. Higher frequencies require larger data storage capacity.

Force Plate. The Leonardo Mecanograph[®] Ground Reaction Force Plate (Leonardo Mechanography GRFP, Novotec Medical Inc., Pforzheim, Germany) was used to measure vertical ground reaction forces (Veilleux and Rauch, 2010; Veilleux et al., 2012). The signal from the force sensors was sampled at a frequency of 800 Hz and was analyzed using the Leonardo Mechanography GRFP Research Edition[®] software (Leonardo Mechanography GRFP Research Edition Software, version 4.2-b05.53-RES; Novotec Medical).

Test procedure

Height was measured using a Harpenden stadiometer (Holtain, Crymych, UK). Weight was determined using the portable force platform Leonardo Mecanograph GRFP.

The experimenter carefully positioned the accelerometer on the patient's right waist slightly behind the anterior iliac crest (Puyau et al., 2002). The device was held in place directly on the participant's skin with an elastic band.

Prior to each test, the experimenter provided a description of the procedure and a physical demonstration of the task to the participant. The force platform was adjusted to indicate a mass of zero kg before a participant stepped onto it. The participant stood on the device in an upright position with their arms relaxed on their sides, one foot on each side of the platform at shoulder width. Body mass was recorded once the participant stood still for at least 2 seconds. Following a single-tone pitch, the participant performed the test manoeuvre. After each trial, the participant remained still for at least 2 seconds. A double-tone pitch indicated the end of the test.

Participants were asked to perform five different tests in the following order: multiple two-legged hopping, multiple one-legged hopping, single two-legged jump, heel-rise test, chair-rise test, as described in detail elsewhere (Veilleux and Rauch, 2010). Three valid trials were performed for each test. A trial was defined as a single jump (for the single two-legged jump) or as a series of 5 movements (heel-rise test and chair-rise test) or 10 consecutive vertical up-and-down movements (multiple two-legged and multiple one-legged hopping). The correct execution of each trial was visually assessed by an experienced experimenter. At the end of the first test session, the accelerometer was given back to the experimenter and the data were downloaded to a laptop.

Data Analysis

To assess validity and reproducibility of the GT3X+ for the measurement of vertical ground reaction forces, raw vertical accelerations were transformed into force with the following formula:

$$(1) \text{vGRF (kN)} = |((a \text{ (g)} * 9.807 \text{ (m/s}^2)) * BM \text{ (kg)}) / 1000|.$$

where a is the instant acceleration and BM is the body mass of the participant.

To determine validity of the GT3X+ as a force-measuring device, the highest force value of each of the three trials for each of the five tests were used for further statistical analyses.

Statistical Analyses

To assess validity, Pearson correlation between data recorded by the GT3X accelerometer and the ground reaction force plate was established for comparison to similar studies (Janz et al., 2003; Rowlands and Stiles, 2012). Bland and Altman plots and limits of agreement were calculated for each of the five tests to determine the level of agreement between the accelerometer and the ground reaction force plate measurements (Bland and Altman, 1986). Peak force of three consecutive trials was kept for this analysis. Therefore, the Bland and Altman method for repeated measurements was used (Bland and Altman, 1999). Heteroscedasticity was present in one test (S2LJ), that is, the absolute differences were correlated with the magnitude of the mean ($R < 0.05$). Under this circumstance, it is suggested that data should be log transformed to remove this relationship. Therefore, data of both systems were (natural) log transformed and the standard approach was then applied on

these data. However, this procedure did not allow removing the relationship and therefore the normal approach was used. An ANOVA contrasting two groups (Healthy vs. OI type I) and two devices (accelerometer vs. force plate) with repeated measures on the last factor was computed to detect any systematic difference between groups and devices on absolute peak force and peak force relative to body weight (Veilleux and Rauch, 2010). All statistical analyses were performed using PASW 18® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The p values are set at 0.05.

Results

Patients with OI type I did not differ from healthy participants with regard to age, height and body mass (Table 1). One patient was unable to generate enough force to perform both multiple one-legged hopping tests (i.e. on the right and left foot) whereas another patient could not perform the multiple one-legged hopping on the left foot for the same reason. The ANOVA with peak force relative to body weight set as the dependent variable (Table 2) revealed that patients with OI produced significantly lower forces than healthy participants for the multiple one-legged ($p < 0.001$) and two-legged hopping ($p = 0.003$) tests as well as for the chair-rising test ($p = 0.04$), regardless of the device used for force recordings. No differences were found for the single two-legged jump and for the heel-rise test on both devices.

The results of the Bland and Altman analyses, more specifically the limits of agreement presented in percent of the average force measurements, were similar between groups and were as follows: Multiple two-legged hopping: 26% vs. 33%; multiple one-legged hopping of

the right leg: 25 vs. 26%; multiple one-legged hopping-left leg: 22 vs. 23%; single two-legged jump: 36 vs 23%; heel-rise test: 16 vs 15% and chair-rise test 28 vs. 20%, respectively for the healthy participants and OI patients. Therefore, we decided to pool all data for simplicity sake. The Bland and Altman plots (Figure 1) illustrate the agreement between force measurements derived from the accelerometer and those collected by the ground reaction force plate. The limits of agreement represented 24 % of the average peak force measured by both devices for the multiple two-legged hopping, the multiple one-legged hopping on the right leg and the chair rise test and 23 % 31 %, 17 % for the multiple one-legged hopping on the left leg, the single two-legged jump and the heel-rise test, respectively. Correlation coefficients between peak ground reaction force measured by the accelerometer and the GRFP were of: 0.97 (Multiple two-legged hopping), 0.96 (Multiple one-legged hopping-Left leg), 0.97 (Multiple one-legged-Right leg), 0.96 (Single two-legged jump, Heel-rise test), 0.99 (Chair-rise test; all p 's < 0.001)

The ANOVA (Table 3) comparing the averaged peak force of the accelerometer to those of the ground reaction force plate showed that the accelerometer in both groups significantly underestimated the forces measured by the force plate by 6% in the multiple one-legged hopping on the right foot ($p = 0.003$), and by 4% in the heel-rise test ($p < 0.001$) and the chair-rise test ($p = 0.04$) but significantly overestimated these by 6% in the multiple one-legged hopping test on the left foot ($p = 0.04$) and by 11% in the single two-legged jump ($p = 0.001$). For the multiple two-legged hopping there was no observable overestimation or underestimation of the forces by the accelerometer ($p = 1$).

Discussion

This study on children and adolescents with OI type I and on healthy participants shows moderate to good agreement between forces derived from an accelerometer and those measured by a ground reaction force plate during the execution of five different manoeuvres. Importantly, however, the observed differences in vGRF between the OI type I group and the control group were very similar with the two devices.

Previous studies have reported close correlations between accelerometer counts and vGRF during the heel-rise test (Schmid et al., 2011) and somewhat lower correlations between accelerometer counts and vGRF during jump, run or walking activities (Rowlands and Stiles, 2012). However, correlation analysis is a statistically inadequate way to establish agreement between two methods (Bland and Altman, 1986). Correlations reflect the spread of values within a study population and therefore provide information about a specific study population rather than about the methods that are to be compared (de Vet et al., 2006). The Bland and Altman approach has been developed to avoid this pitfall (Bland and Altman, 1986). Using this approach, we found limits of agreement that were between 16% to 24% of the average force measurements in 5 of the 6 tests and a higher limit of agreement for the single two-legged jump (31%).

The agreement between the accelerometer and the force plate measurements may be influenced by movement artifacts of the accelerometer, as it is placed directly on the skin (Horner et al., 2012). Positioning the accelerometer on the right hip may also increase the discrepancy between the two methods, especially during asymmetric movements, such as one-legged hopping (Horner et al., 2012). Another potential source of discrepancy is the fact

that data were collected at a frequency of 60 Hz with the accelerometer and at 800 Hz with the force plate. If changes in forces are too rapid to be recorded at a given sampling frequency, the actual forces will be systematically underestimated (Hori et al., 2009). We selected a 60 Hz sampling rate for the accelerometer, because this is how the device is used for the long term measurements of physical activity. Data storage capacity is limited in the GT3X accelerometer and higher frequency of acquisition would limit the length of data acquisition which is suggested to be of seven days to properly assess physical activity in free living conditions (Trost et al., 2000).

Despite some differences in force readings, our data suggests that the accelerometer is a potentially valuable tool to estimate ground reaction forces in everyday life settings. The small over/underestimation of averaged vGRFs by the accelerometer's derived forces suggests that over a long period of recordings (i.e. many repetitions) force measurements are quite accurate. That the accelerometer could reflect vGRF of everyday life movements accurately is supported by the fact that the tests used in the current study reflect a wide range of ground reaction forces; from 1.3 to 4.7 times body weight (Veilleux et al., 2012). Most importantly, our data indicate that the accelerometer and the force plate found similar differences between the OI type I cohort and the control group. It may be possible to use an accelerometer in studies that compare muscle function between two groups of relatively functional study cohorts with the tests that were evaluated in the present study. Therefore, the accelerometer can be a suitable tool for assessing ground reaction forces during the tests that were evaluated in the present study.

Acknowledgments

This study was supported by the Shriners of North America, the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), the Fondation Go and the MENTOR-RSBO program supported by the Canadian Institute for Health Research (CIHR) and the FRSQ. Study sponsors had no involvement in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

Conflict of interest statement

All of the authors have nothing to disclose.

References

- Ben Amor, I.M., Roughley, P., Glorieux, F.H., Rauch, F., 2013. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *Journal of Bone and Mineral Research*, DOI: 10.1002/jbmr.1942.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1999. Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research* 8, 135-160.
- Crouter, S.E., Schneider, P.L., Karabulut, M., Bassett, D.R., Jr., 2003. Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35, 1455-1460.
- de Vet, H.C., Terwee, C.B., Knol, D.L., Bouter, L.M., 2006. When to use agreement versus reliability measures. *Journal of Clinical Epidemiology* 59, 1033-1039.
- Ekelund, U., Sjostrom, M., Yngve, A., Poortvliet, E., Nilsson, A., Froberg, K., Wedderkopp, N., Westerterp, K., 2001. Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33, 275-281.
- Engelbert, R.H., Beemer, F.A., van der Graaf, Y., Helders, P.J., 1999. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability--a follow-up study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 80, 896-903.

Forlino, A., Cabral, W.A., Barnes, A.M., Marini, J.C., 2011. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Endocrinology* 7, 540-557.

Garcia, A.W., Langenthal, C.R., Angulo-Barroso, R.M., Gross, M.M., 2004. A comparison of accelerometers for predicting energy expenditure and vertical ground reaction force in school-age children. *Measurements in Physical Education and Exercise Science* 8, 119-144.

Hori, N., Newton, R.U., Kawamori, N., McGuigan, M.R., Kraemer, W.J., Nosaka, K., 2009. Reliability of performance measurements derived from ground reaction force data during countermovement jump and the influence of sampling frequency. *Journal of Strength and Conditioning Research* 23, 874-882.

Horner, F.E., Slade, J., Bilzon, J.L., 2012. The Effect of Anatomical Placement and Trunk Adiposity on the Reliability and Validity of Triaxial Accelerometer Output during Treadmill Exercise. *Journal of Physical Activity and Health*.

Janz, K.F., Rao, S., Baumann, H.J., Schultz, J.L., 2003. Measuring children's vertical ground reaction forces with accelerometry during walking, running, and jumping: The Iowa bone development study. *Pediatric Exercise Science* 15, 34-43.

Nilsson, A., Brage, S., Riddoch, C., Anderssen, S.A., Sardinha, L.B., Wedderkopp, N., Andersen, L.B., Ekelund, U., 2008. Comparison of equations for predicting energy expenditure from accelerometer counts in children. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 18, 643-650.

Puyau, M.R., Adolph, A.L., Vohra, F.A., Butte, N.F., 2002. Validation and calibration of physical activity monitors in children. *Obesity Research* 10, 150-157.

Rauch, F., Schoenau, E., 2001. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatric Research* 50, 309-314.

Rowlands, A.V., Stiles, V.H., 2012. Accelerometer counts and raw acceleration output in relation to mechanical loading. *Journal of Biomechanics* 45, 448-454.

Schmid, S., Hilfiker, R., Radlinger, L., 2011. Reliability and validity of trunk accelerometry-derived performance measurements in a standardized heel-rise test in elderly subjects. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 48, 1137-1144.

Takken, T., Terlingen, H.C., Helders, P.J., Puijls, H., Van der Ent, C.K., Engelbert, R.H., 2004. Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *Journal of Pediatrics* 145, 813-818.

Trost, S.G., Pate, R.R., Freedson, P.S., Sallis, J.F., Taylor, W.C., 2000. Using objective physical activity measures with youth: how many days of monitoring are needed? *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32, 426-431.

Veilleux, L.N., Lemay, M., Pouliot-Laforte, A., Cheung, M.S., Glorieux, F.H., Rauch, F., 2013. Muscle Anatomy and Dynamic Muscle Function in Osteogenesis Imperfecta Type I. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

Veilleux, L.N., Rauch, F., 2010. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 10, 256-266.

Veilleux, L.N., Rauch, F., Lemay, M., Ballaz, L., 2012. Agreement between vertical ground reaction force and ground reaction force vector in five common clinical tests. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 12, 219-223.

Figure Legend

Figure 1. Bland and Altman plots showing the differences between peak ground reaction forces (Fmax; kN) as measured by the GT3X Accelerometer and the Leonardo Ground Reaction Force Plate against the average values (green lines), with 95% limits of agreement (red lines) for each of the five clinical tests. White squares represents data of OI type I patients and black filled squares represents data of control participants.

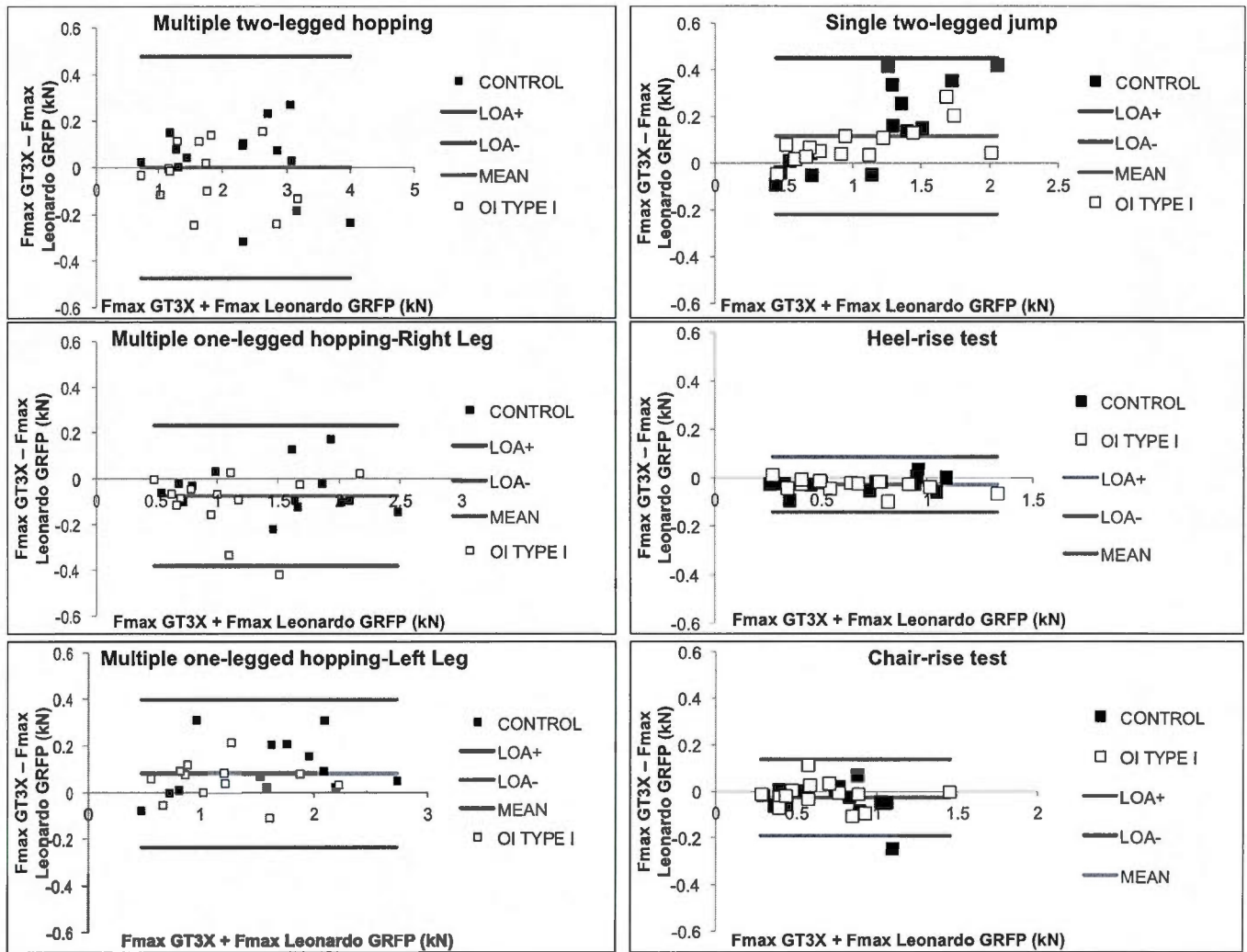


Table 1. Anthropometric data

	Control	OI type I	P
Gender (M/F)	5/9	5/9	
Age (years)	12.5 (4.2)	14.1 (4.8)	0.37
Height (cm)	152.4 (21.6)	150.1 (17.3)	0.76
Body Mass (kg)	48.7 (17.8)	47.9 (20.9)	0.92

Results are shown as mean (SD).

Table 2. Peak force measurements relative to body weight in patients and control participants as a function of the tests and the measuring device

	Control	Gi	$\Delta\%$
<i>Multiple Two-Legged Hopping^a</i>			
GT3X	4.73 (0.76)	3.83 (0.56)	-24
Leonardo GRFP	4.63 (0.79)	3.88 (0.49)	-20
<i>Multiple One-Legged Hopping-Right Leg^b</i>			
GT3X	2.95 (0.39)	2.26 (0.27)	-30
Leonardo GRFP	3.07 (0.43)	2.50 (0.26)	-23
<i>Multiple One-Legged Hopping-Left Leg^b</i>			
GT3X	3.22 (0.52)	2.56 (0.23)	-26
Leonardo GRFP	3.02 (0.48)	2.44 (0.23)	-24
<i>Single Two-Legged Jump</i>			
GT3X	2.43 (0.48)	2.29 (0.30)	-6
Leonardo GRFP	2.20 (0.23)	2.13 (0.21)	-3
<i>Heel-Rise Test</i>			
GT3X	1.43 (0.19)	1.39 (0.10)	-3
Leonardo GRFP	1.50 (0.16)	1.45 (0.10)	-3
<i>Chair-Rise Test^c</i>			
GT3X	1.49 (0.19)	1.39 (0.12)	-7
Leonardo GRFP	1.57 (0.14)	1.43 (0.17)	-10

Results are shown as mean (SD). GT3X : Accelerometer data; Leonardo GRFP : force plate data; Significant differences between groups: ^ap = 0.003; ^bp < 0.001; ^cp = 0.04.

Table 3. Absolute peak force measurements (kN) in patients and control participants as a function of the tests and the measuring device

	GT3X	Leonardo GRFP	$\Delta\%$
<i>Multiple Two-Legged Hopping</i>			
Healthy	2.28 (0.93)	2.25 (0.97)	1
OI type I	1.72 (0.73)	1.75 (0.75)	-1
<i>Multiple One-Legged Hopping-Right Leg^a</i>			
Healthy	1.44 (0.61)	1.49 (0.62)	-3
OI type I	1.02 (0.48)	1.13 (0.48)	-9
<i>Multiple One-Legged Hopping-Left Leg^b</i>			
Healthy	1.58 (0.69)	1.48 (0.66)	7
OI type I	1.22 (0.50)	1.16 (0.50)	5
<i>Single Two-Legged Jump^b</i>			
Healthy	1.20 (0.57)	1.06 (0.42)	14
OI type I	1.09 (0.53)	1.01 (0.48)	8
<i>Heel-Rise Test^a</i>			
Healthy	0.70 (0.29)	0.72 (0.28)	-3
OI type I	0.65 (0.30)	0.68 (0.31)	-4
<i>Chair-Rise Test^d</i>			
Healthy	0.72 (0.27)	0.76 (0.30)	-5
OI type I	0.65 (0.30)	0.67 (0.31)	-2

Results are shown as mean (SD). GT3X : Accelerometer data; Leonardo GRFP : force plate data; Significant differences between measuring devices ^ap = 0.003, ^bp = 0.001, ^cp < 0.001, ^dp = 0.04.

RÉFÉRENCES

Aström, E., & Söderhäll, S. (2002). Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Archives of Disease in Childhood*, 86, 356-364.

Baquet, Georges, Stratton, Gareth, Van Praagh, Emmanuel, & Berthoin, Serge. (2007). Improving physical activity assessment in prepubertal children with high-frequency accelerometry monitoring: A methodological issue. *Preventive Medicine*, 44(2), 143-147. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.10.004

Becker, Jutta, Semler, Oliver, Gilissen, Christian, Li, Yun, Bolz, Hanno Jörn, Giunta, Cecilia, . . . Netzer, Christian. (2011). Exome Sequencing Identifies Truncating Mutations in Human SERPINF1 in Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *The American Journal of Human Genetics*, 88, 362-371.

Berman, Nancy, Bailey, Robert, Barstow, Thomas J., & Cooper, Dan M. (1998). Spectral and bout detection analysis of physical activity patterns in healthy, prepubertal boys and girls. *American Journal of Human Biology*, 10(3), 289-297. doi: 10.1002/(sici)1520-6300(1998)10:3<289::aid-ajhb4>3.0.co;2-e

Bjornson, Kristie F., Belza, Basia, Kartin, Deborah, Logsdon, Rebecca, McLaughlin, John, & Thompson, Elaine Adams. (2008). The Relationship of Physical Activity to Health Status and Quality of Life in Cerebral Palsy. *Pediatric Physical Therapy*, 20(3), 247-253.

Bojsen-Møller, Jens, Magnusson, S. Peter, Rasmussen, Lars Raundahl, Kjaer, Michael, & Aagaard, Per. (2005). Muscle performance during maximal isometric and dynamic contractions is influenced by the stiffness of the tendinous structures. *Journal of Applied Physiology*, 99(3), 986-994. doi: 10.1152/jappphysiol.01305.2004

Bouchard, C, Tremblay, A, Leblanc, C, Lortie, G, Savard, R, & Theriault, G. (1983). A method to assess energy expenditure in children and adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 37(3), 461-467.

Buffart, Laurien M., Roebroek, Marij E., Rol, Mathilde, Stam, Henk J., & van den Berg-Emons, Rita JG. (2008). Triad of physical activity, aerobic fitness and obesity in adolescents and young adults with myelomeningocele. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40(1), 70-75. doi: 10.2340/16501977-0135

Byers, P H, & Steiner, R D. (1992). Osteogenesis Imperfecta. *Annual Review of Medicine*, 43(1), 269-282. doi: doi:10.1146/annurev.me.43.020192.001413

Capio, Catherine M., Sit, Cindy H., & Abernethy, Bruce. (2010). Physical Activity Measurement Using MTI (Actigraph) Among Children With Cerebral Palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(8), 1283-1290.

Castillo, Heidi, Samson-Fang, Lisa, On Behalf Of The American Academy For Cerebral, Palsy, & Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review, Panel. (2009). Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(1), 17-29. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03222.x

Caudill, Angela, Flanagan, Ann, Hassani, Sahar, Graf, Adam, Bajorunaite, Ruta, Harris, Gerald, & Smith, Peter. (2010). Ankle Strength and Functional Limitations in Children and Adolescents With Type I Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Physical Therapy*, 22(3), 288-295 210.1097/PEP.1090b1013e3181ea1098b1098d.

- Cavagna, G A. (1975). Force platforms as ergometers. *Journal of Applied Physiology*, 39(174-179).
- Chiasson, Rose-Marie., Munns, Craig., & Zeitlin, Leonid. (2004). *Interdisciplinary Treatment Approach for Children with Osteogenesis Imperfecta*. Montreal: Shriners Hospitals for Children, Canada.
- Cho, Tae-Joon, Lee, Kyung-Eun, Lee, Sook-Kyung, Song, Su Jeong, Kim, Kyung Jin, Jeon, Daehyun, . . . Kim, Jung-Wook. (2012). A Single Recurrent Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Causes Osteogenesis Imperfecta Type V. *The American Journal of Human Genetics*, 91, 343-348.
- Colley, Rachel C., Wong, Suzy L., Garriguet, Didier, Janssen, Ian, Connor Gorber, Sarah, & Tremblay, Mark S. (2012). Physical activity, sedentary behaviour and sleep in Canadian children: Parent-report versus direct measures and relative associations with health risk. *Health Reports*, 23(2).
- Corder, Kirsten, Ekelund, Ulf, Steele, Rebekah M., Wareham, Nicholas J., & Brage, Søren. (2008). Assessment of physical activity in youth. *Journal of Applied Physiology*, 105(3), 977-987. doi: 10.1152/jappphysiol.00094.2008
- Cuthbert, Scott C., & Goodheart, George J. (2007). On the reliability and validity of manual muscle testing: a literature review. *Chiropractic & Osteopathy*, 15(4). doi: 10.1186/1746-1340-15-4
- de Vries, Sanne I., Bakker, Ingrid, Hopman-Rock, Marijke, Hirasings, Remy A., & van Mechelen, Willem;. (2006). Clinimetric review of motion sensors in children and adolescents. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(7), 670-680.

Eek, Meta Nyström, Tranberg, Roy, Zügner, Roland, Alkema, Kristina, & Beckung, Eva. (2008). Muscle strength training to improve gait function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(10), 759-764.

Engelbert, R. H. H., van der Graaf, Y., van Empelen, R., Beemer, F. A., & Helders, P. J. M. (1997). Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. *Pediatrics*, 99(2), e3. doi: 10.1542/peds.99.2.e3

Engelbert, Raoul H., Gulumans, V. A., Uiterwaal, C. S., & Helders, Paul J. (2001). Osteogenesis imperfecta in childhood: Perceived competence in relation to impairment and disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(7), 943-948.

Engelbert, Raoul H.H., Beemer, Frits A., van der Graaf, Y., & Helders, Paul J.M. (1999). Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability A Follow-Up Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(8), 896-903.

Freedson, Patty, Pober, David, & Janz, Kathleen F. (2005). Calibration of Accelerometer Output for Children. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(11), 523-530.

Fricke, Oliver, Weidler, Justine, Tuttlewski, Baerbel, & Schoenau, Eckhard. (2006). Mecanography-A New Device for the Assessment of Muscle Function in Pediatrics. *Pediatric Research*, 59(1), 46-49.

Frost, Harold M. (1999). Why do bone strength and "mass" in aging adults become unresponsive to vigorous exercise? Insights of the Utah paradigm. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 17(2), 90-97. doi: 10.1007/s007740050070

Frost, Harold M. (2000). Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(5), 911-917.

Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . null. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of

exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(7), 1334-1359.

Generelo, E., Zaragoza, J., Julian, J A., Abarca-Sos, A., & Murillo, B. (2011). Physical activity patterns in normal-weight adolescents on week-days and week-ends. *J Sports Med Phys Fitness*, 51(4), 647-653.

Glorieux, Francis H., Bishop, Nicholas J., Plotkin, Horacio, Chabot, Gilles, Lanoue, Ginette, & Travers, Rose. (1998). Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta. *New England Journal of Medicine*, 339(14), 947-952. doi: doi:10.1056/NEJM199810013391402

Glorieux, Francis H., Ward, Leanne M., Rauch, Frank, Lalic, Ljiljana, Roughley, Peter J., & Travers, Rose. (2002). Osteogenesis Imperfecta Type VI: A Form of Brittle Bone Disease with a Mineralization Defect. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(1), 30-38.

Graf, Adam, Hassani, Sahar, Krzak, Joseph, Caudill, Angela, Flanagan, Ann, Bajorunaite, Ruta, . . . Smith, Peter. (2009). Gait characteristics and functional assessment of children with Type I Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(9), 1182-1190. doi: 10.1002/jor.20871

Janssen, Ian, & LeBlanc, Allana G. (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school aged children and youth. *International Journal of Behavioural Nutrition and Physical Activity*, 7(40), 1-16. doi: 10.1186/1479-5868-7-40

Janz, Kathleen F., Burns, Trudy L., Levy, Steven M., Torner, James C., Willing, Marcia C., Beck, Thomas J., . . . Marshall, Teresa A. (2004). Everyday Activity Predicts Bone Geometry in Children: The Iowa Bone Development Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(07), 1124-1131.

Janz, Kathleen F., Rao, Smita, Baumann, Hope J., & Schultz, Jaime L. (2003). Measuring Children's Vertical Ground Reaction Forces with Accelerometry During Walking, Running, and Jumping: The Iowa Bone Development Study. *Pediatric Exercise Science*, 15, 34-43.

Jones, M. A., & Stratton, G. (2000). Muscle function assessment in children. *Acta Paediatrica*, 89(7), 753-761. doi: 10.1111/j.1651-2227.2000.tb18258.x

Marlowe, A, Pepin, M G, & Byers, P H. (2002). Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *Journal of Medical Genetics*, 39(6), 382-386. doi: 10.1136/jmg.39.6.382

Martinez-Gomez, D., Puertollano, M A., Wärnberg, J., Calabro, M A., Welk, G J., & Sjöström, M. (2009). Comparison of the ActiGraph accelerometer and Bouchard diary to estimate energy expenditure in Spanish adolescents. *Nutricion Hospitalaria*, 24(6), 701-710. doi: 10.3305/nh.2009.24.6.4555

McClain, James J, Sisson, Susan B., Washington, Tracy L., Craig, Cora L., & Tudor-Locke, Catrine. (2007). Comparison of Kenz Lifecorder EX and Actigraph Accelerometers in 10-year-old Children. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(4), 630-638. doi: 10.1249/mss.0b013e3180313056

Morello, Roy, Bertin, Terry K., Chen, Yuqing, Hicks, John, Tonachini, Laura, Monticone, Massimiliano, . . . Lee, Brendan. (2006). CRTAP Is Required for Prolyl 3-Hydroxylation and Mutations Cause Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Cell*, 127, 291-304.

Murphy, AronJ, & Wilson, GregJ. (1996). Poor correlations between isometric tests and dynamic performance: relationship to muscle activation. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 73(3-4), 353-357. doi: 10.1007/BF02425498

Paul, David, Kramer, Matthew, Moshfegh, Alanna, Baer, David, & Rumpler, William. (2007). Comparison of two different physical activity monitors. *BMC Medical Research Methodology*, 7(1), 26.

Rauch, F, & Glorieux, F H. (2004). Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*, 363, 1377-1385.

Rauch, Frank, Lalic, Liljana, Roughley, Peter, & Glorieux, Francis H. (2010). Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *European Journal of Human Genetics*, 18(6), 642-647. doi: 10.1038/ejhg.2009.242

Rowlands, Ann V. (2007). Accelerometer Assessment of Physical Activity in Children: An Update. *Pediatric Exercise Science*, 19(3), 252-266.

Rowlands, Ann V., & Eston, Roger G. (2007). The measurement and interpretation of children's physical activity. *Journal of Sports Sciences and Medicine*, 6, 270-276.

Sillence, D O., Senn, A., & Danks, D M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, 16(2), 101-116. doi: 10.1136/jmg.16.2.101

Strong, William B., Malina, Robert M., Blimkie, Cameron J. R., Daniels, Stephen R., Dishman, Rodney K., Gutin, Bernard, . . . Trudeau, François. (2005). Evidence Based Physical Activity for School-age Youth. *The Journal of Pediatrics*, 146(6), 732-737. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.01.055

Takken, Tim, Terlingen, Heike C., Helders, Paul J. M., Puijls, Hans, van Der Ent, Cornelis K., & Engelbert, Raoul H. H. (2004). Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *The Journal of Pediatrics*, 145(6), 813-818.

Tremblay, Mark, Kho, Michelle, Tricco, Andrea, & Duggan, Mary. (2010). Process description and evaluation of Canadian Physical Activity Guidelines development. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7(1), 42.

Trost, Stewart G., Loprinzi, Paul D., Moore, Rebecca, & Pfeiffer, Karin A. (2011). Comparison of Accelerometer Cut Points for Predicting Activity Intensity in Youth. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7), 1360-1368.

Trost, Stewart G., Pate, Russell R., Freedson, Patty S., Sallis, James F., & Taylor, Wendell C. (2000). Using objective physical activity measures with youth: How many days of monitoring are needed? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(2), 426-431.

Vainionpää, A., Korpelainen, R., Vihriälä, E., Rinta-Paavola, A., Leppäluoto, J., & Jämsä, T. (2006). Intensity of exercise is associated with bone density change in premenopausal women. *Osteoporosis International*, 17(3), 455-463. doi: 10.1007/s00198-005-0005-x

Van Brussel, M., Takken, T., Uiterwaal, C. S., Puijls, H. J., Van der Net, J., Helden, P. J., & Engelbert, R. H. (2008). Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*, 152(1), 111-116. doi: S0022-3476(07)00591-4

van Dijk, F S., Cobben, J M., Kariminejad, A., Maugeri, A., Nikkels, P G J., van Rijn, R R., & Pals, G. (2011). Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Molecular Syndromology*, 2(1), 1-20. doi: 10.1159/000332228

Veilleux, L-N., & Rauch, F. (2010). Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 10(4), 256-266.

Veilleux, L-N., Rauch, F., Lemay, M., & Ballaz, L. (2012). Agreement between vertical ground reaction force and ground reaction force vector in five common clinical tests. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 12(4), 219-223.

Veilleux, Louis-Nicolas, Lemay, Martin, Pouliot-Laforte, Annie, Cheung, Moira S., Glorieux, Francis H., & Rauch, Frank. (2013). Muscle Anatomy and Dynamic Muscle Function in Osteogenesis Imperfecta Type I. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. doi: 10.1210/jc.2013-3209

Viguet-Carrin, S., Garnero, P., & Delmas, P D. (2006). The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis International*, 17(3), 319-336. doi: 10.1007/s00198-005-2035-9

Ward, L M., Rauch, F., Travers, R., Chabot, G., Azouz, E M., Lalic, L., . . . Glorieux, F H. (2002). Osteogenesis Imperfecta Type VII: An Autosomal Recessive Form of Brittle Bone Disease. *Bone*, 31(1), 12-18.

Wenstrup, Richard J., Willing, Marcia C., Starman, Barbara J., & Byers, Peter H. (1990). Distinct Biochemical Phenotypes Predict Clinical Severity in Nonlethal Variants of Osteogenesis Imperfecta. *Am. J. Hum. Genet.*, 46, 975-982.

Wickel, Eric E., Welk, Gregory J., & Eisenmann, Joey C. (2006). Concurrent Validation of the Bouchard Diary with an Accelerometry-Based Monitor. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(2), 373-379. doi: 10.1249/01.mss.0000183344.46077.bb

Zeitlin, Leonid, Fassier, François, & Glorieux, Francis H. (2003). Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 12(2), 77-87.